



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANA BİLİM DALI**

KLİNİĞİMİZDE OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMUNUN GÖRÜLME İNSİDANSI

Dr. Birgül Ülger TAŞÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANA BİLİM DALI**

KLİNİĞİMİZDE OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMUNUN GÖRÜLME İNSİDANSI

Dr. Birgül Ülger TAŞÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Bu araştırmada engin bilgi ve tecrübesinden istifade ettiğim, bana yol gösteren, ufkumu açan ve bana her konuda destek olan Tez Danışmanım, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. M.Turan ÇETİN'e şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmam süresince yardımcı olan Tüp Bebek Ünitesinin değerli hemşire Canan SOSAR, embriyolog Hülya LEVENTERLER ve personeline, tezimin genetik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mustafa KAPLANOĞLU'a ve infertilite ekibine çok teşekkür ediyorum.

Duruş ve davranışlarıyla hem meslekî, hem sosyal hayatta dürüstlük ve adaleti her şeyin üzerinde tutan, bana uzmanlık eğitimim süresince büyük bir özveri ile her konuda yardımcı olan ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim çok değerli hocam Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT ve Prof.Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ e saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu zorlu süreçte bana her konuda destek olan sevgili eşim Plt. Hüseyin TAŞÇI'ya sonsuz özverisi ve sabrı için minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitiminin en zor zamanlarında bana destek olan ve bu sürecin çok daha verimli ve keyifli geçmesini sağlayan asistan arkadaşlarım ve hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Birgül Ülger TAŞÇI

Ocak 2020, ADANA

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertiliteye Yaklaşım.....	2
2.2. Kadına Ait İnfertilite Nedenleri	6
2.2.1. Ovulatuvar Faktör.....	6
2.2.2. Azalmış Over Rezervi	8
2.2.3. Uterin Faktör	10
2.2.4. Tubal Faktörler	12
2.2.4.1. Proksimal tubal tıkanıklık.....	13
2.2.4.2. Distal tubal tıkanıklık.....	13
2.2.4.3. Hidrosalpinks	14
2.2.5. Servikal Faktörler	15
2.2.6. Pelvik Faktör	15
2.3. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi	16
2.4. Açıklanamayan İnfertilite.....	19
2.5. Üremeye Yardımcı Teknolojiler (ART=ÜYT)	19
2.5.1. İn Vitro Fertilizasyon	21
2.5.1.1. IVF Endikasyonları.....	21
2.5.1.2. IVF Başarısına Etki Eden Faktörler.....	22
2.6. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu.....	24
2.6.1. Uzun Protokoller	26
2.6.2. Ultralong Protokol	27
2.6.3. Kısa Protokol	28
2.6.4. Natürel Siklus IVF.....	29
2.6.5. Ovulasyon Tetiklenmesi	30
2.6.7. Yönetim	31
2.6.7.1. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu.....	36

2.6.7.2. Embriyo Kùltürü	36
2.6.7.3. Embriyo Transferi.....	37
2.6.7.4. Transfer işlemi:	38
2.6.7.5. Luteal Destek	38
2.6.7.6.Embriyoların Kriyoprezervasyonu ve Transferi	39
2.6.7.7. İlk Trimester Gebelik Takibi	39
2.6.7.8. Üremeye Yardımcı Tekniklerin Komplikasyonları	39
2.7. Ovaryan Hiperstimülasyon.....	40
2.7.1. OHSS Patofizyolojisi.....	43
2.7.2. Risk Faktörleri	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM	61
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

ACEI	: Angiotensin converting enzim inhibitörü
AFS	: Antral follikül sayısı
AMH	: Anti müllerien hormon
Ang II	: Angiotensin II
BFGF	: Basic fibroblast growth factor
BMI	: Body mass index
CRP	: C reaktif protein
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
E2	: Estradiol
EDF	: End diastolik flow
EGF	: Epidermal growth faktör
ET	: Embriyo transferi
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
FSHr	: FSH reseptörü
Gn	: Gonadotropin
GnRHa	: Gonadotropin releasing hormon analog
GV	: Germinal vezikül
hCG	: Human chorionik gonadotropin
HES	: Hidroksietil Nişasta Solüsyonu
hMG	: Human menopozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
Htc	: Hematokrit
ICSI	: Intrasiytoplazmik sperm injeksiyonu
IGF I	: İnsulin-like growth faktör
IGFBP-3	: İnsulin-like growth factor binding protein -3
IL	: Interlökin
IM	: Intra muskuler

IUI	: Intra uterin inseminasyon
IVF	: In vitro fertilizasyon
IVM	: In vitro matürasyon
KL	: Korpus luteum
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
KS	: Klomifen sitrat
LH	: Luteinize edici hormon
LHr	: LH reseptörleri
NICE	: National Institue for Health and Clinical Excellence
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
OHSS	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
OPU	: Oosit pick up
P	: Progesteron
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PKOS	: Polikistik over sendromu
RAS	: Renin anjiotensin aldosteron
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RIA	: Rahim içi araç
TGF	: Transforming growth faktör
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α T
SH	: Tiroid stimüle edici hormon
TVUSG	: Transvajinal ultrasound
USG	: Ultrasound
VEGF	: Vasküler endotelyal growht faktör
VTE	: Venöz tromboemboli
WHO	: World health organisation
YÜT	: Yardımla üreme teknikleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	2010 yılına ait Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından belirlenen değerler .	17
Tablo 2.	Hastaların demografik karakteristikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokollerinin özellikleri.....	64
Tablo 3.	OHSS risk faktörleri için Odds oranları.	65
Tablo 4.	Çalışma Grubunun Demografik demografik sayısal verileri	67



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütüne göre infertilite	3
Şekil 2. Tanı ve Tedavi Algoritması	5
Şekil 3. IVF hastalarında OHSS Dağılımı	66
Şekil 4. OHSS olan hastaların PKOS dağılımı	66



ÖZET

KLİNİĞİMİZDE OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMUNUN İNSİDANSI

Amaç: Kliniğimizde GnRH agonist long protokol ve GnRH antagonist protokol uygulanan infertili hastalarda ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) insidansı ve gebelik başarı oranının değerlendirilmesi

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya, Aralık 2006 – Eylül 2019 tarihleri arasında infertilite şikayeti ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne başvurup kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanan, 19-41 yaşları arasındaki hastalar dahil edildi. Tüm hastalara, gonadotropinler ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ve GnRH agonist long protokol veya GnRH antagonist protokol uygulandı. Ovulasyon tetikleme günü ≥ 18 follikülü olanlar ve/veya E2 değerleri 3500-7000 pg/mL arasında olanlara HCG ile ovulasyon tetiklemesi yapıldı. Tetiklemeden 35 saat sonra yumurta toplama işlemi (OPU) gerçekleştirildi. Takibe alınan hastaların OHSS gelişme riski ve gebelik sağlama başarıları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların;30 siklusunda agonis, 40 siklusunda antagonist protokol uygulanmıştır. Kliniğimizde 3749 hasta IVF tedavisi almış olup 62 hastada OHSS gelişmiştir. Hastalar hafif, orta, şiddetli OHSS gruplarına ayrılmış ve insidansı sırası ile %1.4 (53hasta),%0.3 (13 hasta)ve % 0.10 (4 hasta)olarak saptanmıştır. OHSS gelişen, tetikleme günü, ≥ 18 mm follikül sayıları, tetikleme günü E2 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ($P<0.05$). Hafif, orta, şiddetli OHSS gelişen hastalarda E2 ortalamaları sırasıyla 3680, 5955, 4241 idi. Toplam 5112 siklus yapılmış olup 70 siklusta OHSS gelişti oranı %1.6 idi. 70 siklusda 7 hastada OHSS tekrar etti 1 hastada ise 3 siklusda OHSS gelişti. Çalışmaya dahil edilen 62 hastadan 31 (%50) gebelik elde edilmiştir. Gebelik OHSS şiddetiyle ilişkili olup, devam eden gebelik oranı %46 abortus oranı % 6 olarak tespit edildi.

Sonuçlar: Çoklu logistik regresyon analizi sonucunda, gebelik, E2 değerinin >3000 pg/mL olması, PKOS varlığı ve toplanan oosit sayısının >20 olması, OHSS için bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı. Riskli olguların tedavisi bireyselleştirilmelidir. Bu hastaların tedavisi sırasında foliküler gelişimi, ultrasonografi ve E2 takibi ile yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: OHSS insidansı, GnRH agonist long protokol ve GnRH antagonist protokol

ABSTRACT

INCIDENCE OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN THE CLINIC

Aim: We aimed to evaluate the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and the pregnancy success rate in infertile patients who underwent GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in our clinic.

Material and Method: In this study, between December 2006 and September 2019, patients aged 19-41 who applied to Çukurova University Faculty of Medicine Assisted Reproductive Technologies with the complaint of infertility and underwent controlled ovarian hyperstimulation were included.

Result: A statistically significant difference was observed between the trigger day, the number of follicles ≥ 10 mm, the number of follicles measuring, the trigger day E2 values ($P < 0.05$). In patient with mild, moderate, severe, and critical forms of the syndrome are defined follow up E2 means 3680, 5955, 4241. A total of 5112 cycles were performed, and the rate of developing OHSS in 70 cycles was 1.6%. OHSS recurred in 6 patients in 70 cycles and OHSS developed in 3 cycles in 1 patient. 31 (50%) pregnancies were obtained from 62 patients included in the study. Pregnancy is related to the severity of OHSS, and the rate of continuing pregnancy was 46%, abortion rate was 6%.

Conclusion: Multivariate analysis revealed that, pregnancy > 3000 pg/ml E2 values and presence of PCOS were found to be an independent risk factors for OHSS. Treatment of the high risk cases should be individual. During the treatment process of these patients, follicular development should be closely monitored using ultrasonography and E2 follow-up.

Key words: OHSS incidans, GnRH agonist long protokol ve GnRH antagonist protokol.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yardımla üreme teknikleri (YÜT) olan in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI), infertil hastalar için son basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. 35 yıl önce ‘doğal IVF siklusu’ ile elde edilen ilk canlı doğumun ardından kontrollü bir şekilde daha fazla yumurta elde etmek için kontrollü over stimülasyonuna (KOH) yönelilmiştir. Zaman içerisinde geliştirilen gonadotropin (Gn) preparatlarının rutin kullanıma girmesi ile hastaya göre ayarlanan KOH protokollerinde en yüksek gebelik oranları ile birlikte en az istenmeyen yan etkiler hedeflenmektedir.

KOH’un klinik yönetiminde önemli olan 3 kavram; ovaryan rezervin belirlenmesi, kişiye özgü KOH protokollerinin uygulanması ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik gibi potansiyel komplikasyonların önlenmesidir. Bu nedenle KOH protokolleri uygulanmadan önce kişinin öykü ve muayane bulgularına göre protokolün uygulanacağı kişinin hormonlara nasıl cevap vereceği bilinmelidir. KOH hastaları şiddetli OHSS riskine maruz bırakmadan en yüksek sayıda olgun oosit ve embriyo elde etmek temel amaçtır. Bu durum, OHSS’yi önlemeye çalışmak için aşırı cevap verenleri ve iptalleri önlemek için kötü cevap verenleri tanımlamakta kullanışlı olacaktır. Zor olan KOH için aşırı, normal ve kötü cevap verenleri doğru tanımlamaktır.(1)

(OHSS) yumurtalık stimülasyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur. OHSS artmış vasküler geçirgenlik, proteinden zengin materyal olan eksüdanın doku arasına geçmesine bağlı vücudun üçüncü boşuklara sıvı kaçması, hemokonsantrasyon, tromboemboli ve hayati organlarda perfüzyon azalmasına bağlı semptomlarla karakterizedir. OHSS patofizyolojisinde çoklu etmenler söz konusu iken özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), IL1, IL6, IL8, TNF α , ovarian renin – anjiotensin sistem ve pigment epitelyum büyüme faktörü (PEDF) sorumlu tutulmaktadır.

Potansiyel komplikasyonların başında yer alan OHSS için en riskli grup KOH a aşırı cevap veren gruptur. Aşırı cevap veren hastalar, genç, zayıf, polikistik over sendromlu (PKOS) veya sendromun klinik ya da biyokimyasal paterni olmaksızın sadece ultrasonografide (USG) overleri polikistik komponentte olanlar, daha önceki Gn uygulamalarına aşırı cevap verme öyküsü olanlar olarak tanımlanmaktadır ve risk, gelişen folliküllerin sayısı ile artmaktadır.

OHSS insidansı orta % 3-7, şiddetli %0.1-2 arasında değişmekle birlikte önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. (2)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertiliteye Yaklaşım

Bir yıllık sürede düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu infertilite olarak tanımlanır. Fertilitiyi sağlayacak ilişki sıklığı ovulasyon haftasında yaklaşık 2-3 günlük bir süredir. Yaklaşık çiftlerin % 80'inde bu 1 yıllık sürede gebelik oluştururken % 20 ise gebelik elde edilemez.(3)

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (DSÖ), tüm dünyada çiftlerin yaklaşık %13-15'ini etkileyen bir problemdir.(4) Fertilité yaşla azalmakla beraber kadın yaşı 35 'in üzerinde olduğunda ise 6 aylık sürede gebelik oluşmamışsa infertilite tanısı ve tedavisi için değerlendirilmelidir. 40 yaş ve beraberinde oligomenore, geçirilmiş utero-peritonal hastalık, bilinen erkek subfertilitesi varsa 6 aydan önce değerlendirilmelidir. Sağlıklı genç çiftler için bir menstrual siklusta gebe kalabilme olasılığı (fekundabilite) % 20-25 tir. Düzenli cinsel ilişki ile gebelik oranları ilk 6 ayda % 60, ilk yıl % 84 ve ikinci yıl ise % 92'ye çıkmaktadır. Daha önce gebelik elde edilemedi ise primer, canlı doğum olup olmadığına bakılmaksızın en bir kez gebelik elde edildi ise sekonder infertilite olarak kabul edilmektedir. Bir çiftin fekundabilitesini değerlendirmede önemli olan faktörler, kadın yaşı, motil sperm sayısı, infertilitenin süresi primer veya sekonder infertilite olmasıdır.(5)

İnfertilite değerlendirilmesinde kadın ve erkek eş zamanlı değerlendirmeye alınmalıdır. Anamnezde infertilite süresi, amenore öyküsü, menstrüel siklus düzeni, cinsel ilişki sıklığı, pelvik ağrı, gebelik öyküsü, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık (PID), geçirilmiş pelvik-abdominal cerrahi, endokrin patolojileri düşündürecek semptomlar, (galaktore, ani kilo değişimleri, taşikardi, hirsutizm) intrauterin diethylstilbestrol (DES) kullanım öyküsü, mesleki-çevresel maruziyet, over rezervini etkileyecek aile öyküsü ve sistemik semptomlar (amenore, kısa boy, kısa boyun – **Turner sendromu** - işitme ve nörolojik semptomlar –**Frajl X sendromu** mutlaka sorgulanmalıdır. Erkek partnerden inmemiş testis gibi gelişim defektleri, kabakulak orşiti gibi geçirilmiş enfeksiyonlar, geçirilmiş genital travma ve ilaç kullanımı

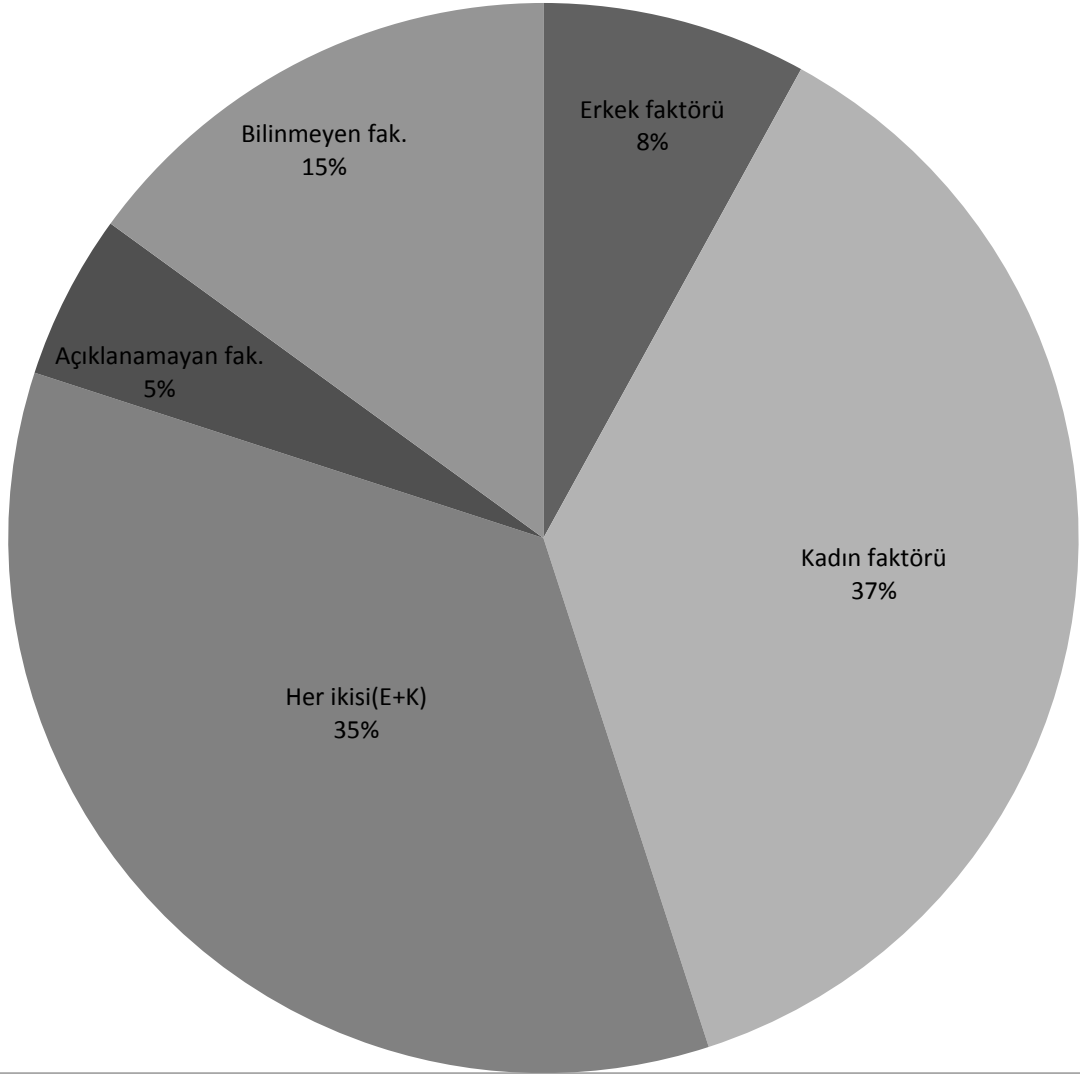
sorgulanmalıdır. Konsepsiyon öncesinde planlanmada önemli olabilecek kistik fibrozis, talasemi, Tay Sachs hastalığı gibi hereditör durumlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede boy, kilo, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi, tiroid muayanesi, hirsutizm değerlendirilmesi, abdomino-pelvik muayane yapılmalıdır. 8500 infertil çiftin katıldığı bir Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışmasında, şekil 1 gibi kadın infertilitesi % 81 olup en sık ovulatuvar bozukluklar (% 30), endometriozis (% 15), pelvik faktör (%12), tubal blokaj (% 11), diğer tubal anormallikler (%11), hiperprolaktinemi (% 7) bildirilmiştir.

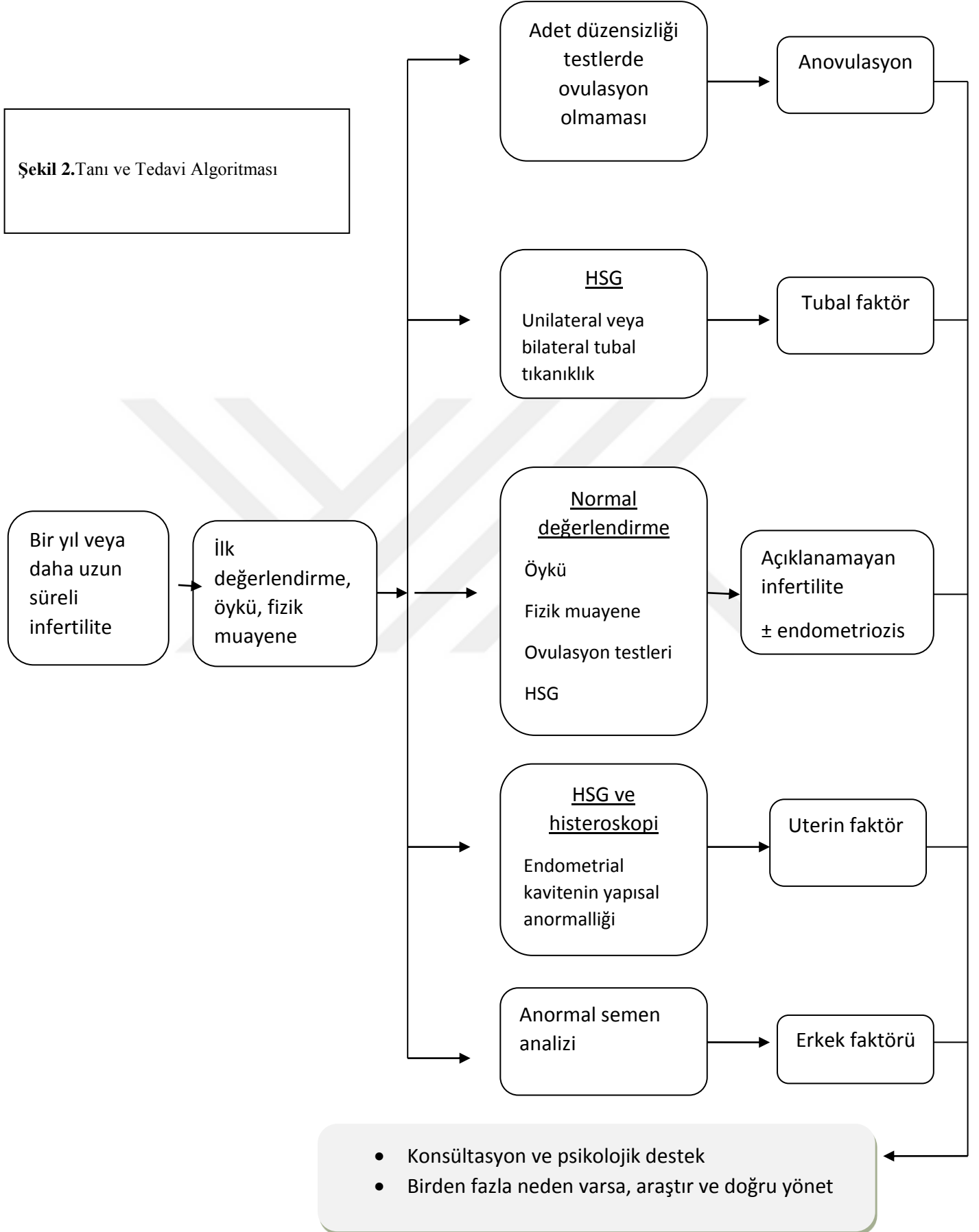
Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütüne göre infertilite



ÇİFTLERE BAĞLI SEBEPLER



Şekil 2. Tanı ve Tedavi Algoritması



2.2. Kadına Ait İnfertilite Nedenleri

- 1) Ovulatuvar faktörler
- 2) Azalmış over rezervi
- 3) Uterin faktörler
- 4) Tubal faktörler
- 5) Servikal faktörler
- 6) Pelvik Faktör

2.2.1. Ovulatuvar Faktör

Kadın infertilitesinde % 30 sorumlu faktör ovulasyondur. Toplumda menstruel siklus düzensizliği oranı %20 dir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda ortalama 27-29 gün olmak üzere, normal süresi 21-35 gün arasında değişir. Yaklaşık 28 günde bir olan adetleri, adet öncesi dönemde (meme hassasiyeti, şişkinlik, yorgunluk, vb.) Molimina semptomları olan kadınlarda ovulasyon sıklıkla gözlenmektedir. Döngülerini bu şekilde tanımlamayan kadınlarda, yumurtlamanın laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Yumurtlama en kolay şekilde, beklenen periyotlardan yaklaşık bir hafta önce alınması gereken bir orta luteal faz serum progesteron seviyesi ile belgelenir. Tipik 28 günlük bir döngü için, test 21. günde elde edilecektir. Progesteron seviyesi > 3 ng / mL, son yumurtlamanın kanıtıdır.

Ovulatuvar faktör infertilitesi olan kadınlarda başlangıçtaki tanılar, anovulasyon veya oligo-ovulasyondur. Siklus süre değişimleri foliküler fazda olur, fakat luteal faz 14 gün sabit olarak düşünülse de 7-19 gün arasında değişebilir.(6) Fertil pencere ovulasyondan sonrada yaklaşık 1 gün yani oosit ömrü kadar devam eder. Yeterli östrojen etkisi altındaki servikal mukusta sperm 6 güne kadar yaşayabilir fakat yumurta 1 günden daha kısa süre için döllenme yeteneğindedir. Bu dönem siklusun 10-17 günleri olarak tanımlanır. (7)

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre ovulatuvar bozukluk 4 grupta incelenir.

- 1) Hipogonatotrik hipogonadizm (Kallman sendromu, anoreksia nevroza, izole GnRH salınım defekti)
- 2) Normogonadotropik normagonadizm (PKOS)
- 3) Hipergonadotropik hipogonadizm (Ovaryan yetmezlik)
- 4) Hiperprolaktinemi ile seyreden ovulatuvar bozukluk

Ovulasyon tanısı için :

- 1) Bazal Vücut Isısı: Bu ucuz yöntem hasta yataktan kalkmadan, yeme ve içmeden önce termometre ile vücut ısısını rektal ya da ora yoldan ölçülmesidir. Tipik olarak menstruel siklusta foliküler fazda temel vücut ısısının, ovulasyon takiben progesteron salgılanması 0.5 -1°C kadar ısı artışına neden olur. Isı artışını takiben 3 gün içinde ovulasyon olur.
- 2) Servikal Mukus: Fertil pencere boyunca servikal mukus kaygan ve saydam iken diğer günler yapışkan ve kurudur.
- 3) LH Monitorizasyonu : LH tepe noktasında takiben 2 saat içinde idrarda saptanabilir.LH yükselişinin saptadıktan sonra yaklaşık 48 saat içinde ovulasyon beklenir.LH idrarda cut-of değeri 35-50 m IU/ml dir.
- 4) Midluteal Serum Progesteron : Serum progesteron en yüksek olduğu dönem ovulasyon için önemlidir.İdeal 28 günlük siklusta 21-23 günler veya LH pik 7. gününde midluteal faz progesteron ovulasyonu gösterir. Progesteron 3 ng/ml ya da 10 nmol /L üzerindeki değerler ovulasyonu gösterir.
- 5) Usg Takibi : Dominant folikülün rüptürünün görülmesi ovulasyonda kullanılacak yöntemlerden biridir.(9,10,11)

2.2.2. Azalmış Over Rezervi

Over rezervi, overdeki istirahat halindeki primordial folikülleri ifade eder. Bu dolaylı olarak tahminen büyüyen folikül sayısını ve oositlerin reproduktif potansiyelini veya kalitesini belirler. Azalan yumurtalık rezervi azalan oosit kalitesi, oosit miktarı veya üreme potansiyeli anlamına gelebilir. Azalmış yumurtalık rezervinin tanımlanması, hastalar daha sonra üreme yaşamlarında tanısallık değerlendirme için sunduklarından, başlangıçtaki infertilite değerlendirmesinin giderek daha önemli bir bileşenidir. Ulusal kuruluşlardan test için yönergeler mevcuttur. Bununla birlikte over rezervini değerlendirmek için ideal bir test yoktur. Bir dizi tarama testi kullanılır, ancak hamilelik potansiyelini tahmin etmek için hiçbir test son derece güvenilir değildir. Bu nedenle, testlerin koordinasyonu en iyi değerlendirmeyi sağlar.

Yaş over rezervini belirleyen en önemli parametredir. Özellikle 35 yaş üzerinde over rezervi kalitatif ve kantitatif olarak bozulmakta, bu yaş ilerisinde fertilitideki azalma ivme kazanmaktadır.(12,13)

ASRM kılavuzuna göre over rezervinin özellikle bakılması gereken durumlar:

- 35 yaş üzeri hastalar
- Ailede erken menopoz öyküsü
- Kemoterapi (KT) öyküsü olanlar
- Açıklanamayan infertilite
- Önceki gonadotropin yanıtı kötü olanlar

Over rezervini belirlemede kullanılan belirteçler :

- **Bazal serum FSH E2 düzeyleri :** Bazal FSH seviyesi, kadın yaşı ilerledikçe özellikle 35-40 yaş aralığında 5 u/l ,45-59 yaş aralığında 14 u/l düzeylerinde olacak şekilde yükselir. FSH seviyesi 20 u/l'den yüksek olduğunda menopoz öngörüsünü sağlar.(12) FSH değerinin 8 u/l ve üzeri olan subfertil kadınlarda FSH artışının her bir ünitesi için spontan gebelik oranları % 7 düşer, 20 u/l de ise bu % 58'e kadar düşer.(13) Menstrüel siklusun 3. Gününde bazal östradiol antral folikül sayısından daha iyi foliküler büyümeyi yansıtır. Bazal fsh >10u/l

ve E2 >60-80 ıu/l kötü ovaryan yanıt ve konsepsiyonun başarısızlığıyla birlikte dir.(14)

IVF uygulanan kadınların prospektif bir çalışmasında, 3. gün> 80 pg / mL östradiol düzeyleri daha yüksek döngü iptal oranları ve daha düşük gebelik oranları ile sonuçlanmış ve 100 pg / mL> östradiol düzeyleri yüzde 0 gebelik oranı ile ilişkilendirilmiştir. (15)

➤ **Antral folikül sayısı :** Overdeki 2-10 mm arasındaki foliküller olarak tanımlanır. Antral folikül sayısı yaşla koreledir ve primordiyal havuzda ne kaldığını yansıtır. Total AFS <4 ise IVF yüksek iptal oranları ve zayıf bir cevap için prediktiftir.(16,17)

➤ **Serum Antimüllerian Hormon :** Anti-müllerian hormonu (AMH) TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve küçük (<8 mm) preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerince üretilir. Gonadotropinlerden bağımsız siklus içi ve arası değişkenlik göstermez. Menopozda AMH saptanamaz .(18,19)

- AMH <0.5 ng/ml <3 folikül azalmış over rezervi
- AMH <1 ng/ml <3 oosit ise IVF
- AMH 1-3.5 ng/ml IVF iyi yanıt
- AMH >3.5 ng/ml OHSS riski (20)

➤ **Klomifen sitrat testi:** Hipotalamo-hipofizer aksta anti-östrojenik etkisi nedeniyle azalmış östrojen hipofiz akstan FSH salınımına neden olur. Menstrasyonun 5-9 günlerinde 100 mg/ gün klomifen sitrat verilerek 3-10 gün FSH değerlerinin toplamı >26ıu/l azalmış over rezervini gösterir.(21)

➤ **Serum inhibin B :** Preantral foliküllerin granuloza hüçelerinden salgılanır.Over rezervi için tek başına zayıf prediktif değere sahipken ,over stimulasyonun 5. gününde ölçülen inhibin b düzeyi IVF /ICSI canlı doğum için prediktiftir. (duyarlılık% 68.71; özgüllük% 88.51) (22)

Yaş için olanın tersine over rezervini belirlemede kullanılan testlerin sonuçları gebelik eldesini belirlemede yetersizdir. Bu testler oosit kalitesinden ziyade oosit sayısı belirlemede daha iyi göstergelerdir.

2.2.3. Uterin Faktör

Uterin kavitedeki patolojiler infertilitenin %15 nedenidir. Uterin kavite patolojileri polipler, hiperplazi, submuköz myomlar, sineşi, ve konjenital anomaliler şeklinde sınıflandırılır.(23)

Konjenital anomaliler

Normal popülasyonda % 5.5 oranında infertil kadınlarda %8 erken gebelik kayıpları olan kadınlarda % 5-10, ikinci ve üçüncü trimestr kayıpları olan kadınlarda % 25 oranındadır.(24) Müllerian anomaliler ayrıca Hand-Foot-Genital Sendrom gibi malformasyon sendromlarında görülürken, dietilstilbestrol (DES) ve Thalidomide gibi toksinlerin prenatal kullanımı ile de ortaya çıkabilir.

6. haftadan itibaren erkek dişi farklılaşması başlar. Dişi üreme organ gelişimiyle böbrek gelişimi yakın ilişkilidir. Gelişmenin 5-8. haftalarında Wolfian (Mezonefrik) ve Müllerian (Paramezonefrik) kanallarda farklılaşmayla cinsiyet ayrımı başlar. Gelişmekte olan testislerdeki sertoli hücrelerinden salınan Müllerian-Inhibiting Substance (MIS) olmazsa müllerian kanaldan uterus, fallop tüpleri, serviks ve üst vajina oluşur. Yaklaşık 12 hafta içinde, Müllerian kanallarının kaudal kısmı, Müller'in tüberkülündeki ürogenital sinüsün dorsal duvarına giren uterovajinal kanalı oluşturmak için kaynaşır Gebeliğin 20. haftasına kadar arada bir septa olduğu halde birleşen iki adet müllerian kanaldan oluşan uterus, serviks ve üst vajen, septanın ortadan kalkmasıyla normal anatomik hallerini alırlar.

Embriyolojik gelişimin herhangi bir basamağındaki aksaklık farklı sonuçlar oluşturan Müllerian anomaliye neden olacaktır. En çok karşılaştığımız anomali lateral birleşme defektidir. Burada ya iki müllerian kanal birleşemez ya da birleşmeden sonra rezorbe olması gereken septum olduğu gibi kalır. Vertikal defektte ise karşımıza servikal agenezis ya da vajinal septum çıkar. Uterin füzyon defektlerinin görülme oranları; Bikornu %37, arkuat %15, inkomplet septum %13, didelfis %11, komplet

septum %9, unikornu %4,4 olarak tespit edilmiştir. Septat uterus, bikornuat uterus ve obstrükte hemiuteri; cerrahi işleme en çok ihtiyaç duyulan mülleryan anomalilerdir. Arcuat uterus konjenital anomalilerin en hafif formu olup canlı doğum oranları sağlıklı kadınlarla benzerdir.(25)

Konjenital uterin anomaliler, pelvik ağrı, menarş sırasında uzun süreli veya başka bir şekilde anormal kanama, tekrarlayan gebelik kaybı veya erken doğum gibi semptomlara yol açabilir ve bu nedenle bu bozukluklarla başvuran kızlarda ve kadınlarda tanımlanabilir.(25)

Leiomyomlar

Leiomyomların infertilitenin yüzde 1 ila 2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (26).İnfertilite neden olma mekanizmaları uterus kontraktilesini bozmaları, gamet transportunu bozmaları, endometrial disfonksiyona neden olmalarıdır. Gebelik oranlarını temelde myomların lokalizasyonu etkilemektedir. Uterus leiomyomlu kadınların yönetimi, hastanın yaşı ve semptomları, obstetrik öyküsü ve gelecekteki çocuk doğurma planları ve leiomyomların büyüklüğü ve yeri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Subseröz myomlar fertilitiyi ve gebeliği etkilemezken, intramural ve submuköz myomlar düşük implantasyon ve canlı doğum oranlarına neden olur. İntramural myomların boyutlarının gebelik oranlarına ve obstetrik sonuçlarını etkileyip etkilemediği konusunda açık değildir.(27,28)

Endometrial polipler

Endometriyal polipler, endometriyal bezlerin lokalize hiperplazik büyümeleri ve endometriyumun yüzeyinden sapsız veya pediküllü bir projeksiyon oluşturan vasküler bir çekirdek çevresindeki stromadır. İnfertil olan kadınlarda sıklığı % 30 dur. Poliplerin infertilite üzerine net bir mekanizma olmamakla beraber endometrial reseptiviteyi bozmaları ile ilgili olabilir. Polipektomi infertilite açısından IUI öncesi polipektomi yapılan kadınlarda gebelik oranları yaklaşık 2 kat artış bildirilmiştir.(29)

İntrauterin sineşi (Asherman Sendromu)

Endometriumun bazal tabakanın zarar görmesi ve sonrasında yapışıklık oluşmasına intrauterin sineşi veya Asherman sendromu olarak bilinir. En sık myomektomi, histerotomi, küretaj, sezeryan, tüberküloz, abortus materyalleri endometrit nedeniyledir. Hastalarda amenore, menstruel düzensizlikler, spontan abortus ve tekrarlayan gebelik kaybına neden olur.

Prevalans tahminleri histerosalpingogramda tesadüfi bir bulgu olarak %1,5 ile doğum sonrası küretaj öyküsü olan kadınların % 21,5'ine kadar değişmektedir. Spontan düşük sonrası 12 ay içinde 900'den fazla kadının histeroskopi ile değerlendirildiği bir meta-analizde intrauterin sineşi prevalansı yüzde 19,1 idi.(30) Ultrasonografi, amenore hastalarının erken değerlendirilmesi ve intrauterin sineşi düşündüren durumlarda çok yararlı bir yardımcıdır. Hiperekoik bölgelerle amenore ve / veya endometriyal düzensizliği takiben çok ince(<4 mm) bir endometriyum intrauterin sineşi düşündürür. Bununla birlikte, ultrasonografi bulguları intrauterin sineşi düşündürse de, kesin bilgi vermekten uzaktır. Asherman sendromlu hastalarda histeroskopik yapışıklık rezeksiyonu fertilitenin tercih edilen tedavi şeklidir ve başarı oranları yüksektir. 28 çalışmanın sistematik bir derlemesinde, çoğu çalışma %40 ila 80 gebelik oranı ve %30 ila 70 canlı doğum oranı bildirmişti.(31) Bir çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan 40 hastanın hepsinin adezyonlarının cerrahi tedavisinden sonra gebe kalabildikleri bildirilmiştir (32). Histeroskopik adheziyoliz sonrası üreme sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan 13 kadından 8'inin gebe kalmaya devam ettiği bulunmuştur(33)

Postoperatif yeniden adhezyonların oluşmasını önlemek 30 gün boyunca günde iki kez 2.5 mg konjuge östrojen veya 4 mg östradiol, daha sonrasında östrojen tedavisinin son 10 gününde, bir geri çekme kanamasını uyarmak için rejime 10 mg oral medroksiprogesteron asetat veya 2.5 mg oral noretindron asetat eklemek en uygun tedavi yoludur. (34)

2.2.4. Tubal Faktörler

2.2.4.1. Proksimal Tubal Tıkanıklık

Gerçek kornual oklüzyon insidansı ve cerrahi tedavi başarı oranı düşüktür. Sıklıkla kas spazmı, fibrinoidler, luminal fibrozis proksimal tubal tıkanıklığın en sık nedenidir. Fallop tüpleri histerosalpingografi görüntülenmezse, rastgele bir teknik problem veya tubal spazm olasılığını dışlamak için tekrar histerosalpingografi yapılmalıdır. Test anormal kalırsa, tanıyı doğrulamak ve tüpü açmak için floroskopik veya histeroskopik kontrol altında seçici tubal kateterizasyon yapılır. HSG veya histeroskopi proksimal tubal kateterizasyon ve kanülasyon tubal açıklığı % 80 kadar sağlanabilir ve gebelik oranları %20-60 arasındadır. Gerçek kornual obstrüksiyonu olan kadınlarda tubokornual anastomoz yapılabilir. Tüpün kornual kısmı rezeke edilir, ardından anastomoz yapılır. Tubal hasarın boyutuna ve şiddetine bağlı olarak intrauterin gebelik oranları %16-55 arasında değişmektedir ve ektopik gebelik oranları % 7-30 arasındadır. Bu prosedür geleneksel olarak laparoskopik olarak değil, laparotomi ile yapıldığından ve intrauterin gebelik oranı nispeten düşük olduğundan in vitro fertilizasyon (IVF) genellikle daha iyi bir alternatiftir(35).

2.2.4.2. Distal tubal tıkanıklık

Distal tubal oklüzyon genellikle dilate distal tüp gösteren histerosalpingografi ile teşhis edilir. Tüm tubal infertilitenin yaklaşık % 80 nedenidir. Tanı laparoskopi ile konur; kromopertubasyon boyanın geçişi olmadan dilate distal tüpe yol açar. Fimbrioplasti, fallop tüpünün distal ucunun kısmi bir tıkanması olan fimbrial fimosis tedavisi için yapılır. Terminal ucunu çevreleyen yapışkan bantlar vardır. Tüpün uzunlamasına kıvrımları genellikle korunur. Fimbrioplasti, fimbria'yı çevreleyen peritoneal yapışkan bantların bölünmesini içerir. Laparoskopik forsepsin tubal ostium içine nazikçe sokulması, ardından forsepsin açılması ve çekilmesi tüpün gerilmesine ve küçük derecelerde fimbrial aglütinasyonun serbest bırakılmasına yardımcı olur.

Tek bir cerrah tarafından laparoskopik fimbrioplasti (ostiumun genişlemesi) veya neosalpingostomi (yeni bir ostium oluşturulması) yapılan 434 distal tubal oklüzyonu olan bir seride, tubal oklüzyon şiddeti arttıkça beş yıllık doğum oranları azaldığı zaptanmıştır. Yazarlar, fimbrioplasti / neosalpingostominin daha az ciddi tübal oklüzyonu olan evre 1 veya 2 kadınlar için IVF'ye uygun bir alternatif olduğu, ancak

daha şiddetli hastalığı olan evre 3 veya 4 IVF'nin daha iyi bir seçenek olduğu belirtmişlerdir.

Terminal salpingostomi hidrosalpinks ile ilişkili tubal tıkanıklığı gidermek için yapılır. Fertilitateye katkısı genellikle zayıftır, ancak tubal duvar kalınlığına, ampullar dilatasyona, mukozal kıvrımların varlığına, fimbrial uçta siliyer hücrelerin yüzdesine ve peritubal adezyonlara bağlıdır. Salpingostomi sonrası ortalama gebelik oranı yaklaşık % 30'dur ve ektopik gebelik oranı %10'dur. Bununla birlikte, tüp ruga olmadan sert ve kalın ise gebelik oranı sıfır kadar düşebilir ve histerosalpigografi, salpingoskopi veya cerrahide muayene ile tubal hasar olmadığında yüzde 80 kadar yükselebilir. (35,36)

2.2.4.3. Hidrosalpinks

Fallop tüplerinde sıvı birikimiyle karakterize durumdur. Hidrosalpinksin implantasyon ve gebelik oranları üzerinde zararlı etkileri tanımlamıştır. Hidrosalpingeal sıvının tüpten uterus içine sızması, embriyonun bu sıvıya maruz kalması kaviteden atılmasına veya implantasyon bölgesindeki endometriyumun bozulması nedeniyle implantasyonu engeller. Ayrıca hidrosalpinks sıvısı, endometrial reseptiviteyi bozabilecek ve muhtemelen hareketli spermatozoa yüzdesini azaltabilecek mikroorganizmalar, toksinler, sitokinler ve prostaglandinler içerir.(37)

Moleküler düzeyde, bir grup hidrosalpinks sıvısına yanıt olarak azalmış endometrial HOXA10 ekspresyonu gösterildi ve salpingektomi sonrası HOXA10 ekspresyonunun restorasyonu görülmüştür. HOXA10 embriyonun implantasyonu için önemli bir transkripsiyon faktörü olduğundan, bu genin bozulmuş ekspresyonu, in vitro fertilizasyon (IVF) sırasında hidrosalpinglerin implantasyon üzerindeki zararlı etkisi için bir faktördür. Hidrosalpinks varlığında IVF gebeliklerin anlamlı olarak düşük olduğu sonucuna varılmış. Laparoskopik tubal oklüzyon –salpenjektomi kıyaslandığında IVF uygulamalarında hem gebelik hem canlı doğum oranları salpenjektomi yapılanlarda daha fazla görülmektedir.(38)

Hidrosalpinksiz 5569 IVF siklusundaki ve hidrosalpinksli 1144 siklustaki klinik gebelik oranını karşılaştıran bir meta-analizde, bu oranın hidrosalpinksli hastalarda

gebelik yaklaşık % 50 oranında daha düşük ve düşük oranının iki kattan fazla olduğunu bulunmuştur.(39)

Tüm kadınların tubal faktör infertilitesine sahip olduğu başka bir meta-analizde, hidrosalpinksli kadınlarda gebelik oranının hidrosalpinks olmayan kadınlara göre % 20'den düşük olduğunu bildirmiştir.

Hidrosalpinks sıvısının uterus girişini en aza indirmek için, hidrosalpinks içine bir sklerozan ajan aşılanabilir. Hidrosalpinks skleroterapi ve salpingektomi arasındaki klinik gebelik oranında fark olmadığını düşündürmektedir. (37,38,39)

2.2.5. Servikal Faktörler

Servikal bezler normalde kalın olan ve sperm ile asendam enfeksiyonları engelleyen mukus salgılar. Siklus ortasındaki östrojenin artmasıyla mukus daha ince ve esnek olmasını sağlar. Östrojene duyarlı servikal mukus semenin sperm dışı bileşenlerini filtre eder ve spermin uterus içine yönelmesine yardımcı kanal oluşturur. Bu mukus sperm için rezervuar sağlar. İlk 24-72 saat süresince sperm salınımı ve fertilizasyon için olası zamanı uzatır. Kriyo cerrahi servikal konizasyon veya LEEP yapılan kadınlarda mukus üretiminde ki anormallikler sıklıkla gözlenir. Servikal enfeksiyon özellikle K.trakomatis, N.gonore, U.ürealitikom mukus kalitesini etkileyen ajanlar olup tedavi edilmelidir.(35)

2.2.6. Pelvik Faktör

Endometriozis üreme çağındaki kadınlarda % 10 etkilesede infertil kadınların nerdeyse yarısında bulunmaktadır. Endometrial dokunun uterin kaviti dışında büyüme ile temelde periton, overler, rektovajinal alanda büyüme ile karakterizedir. Endometriozis olan hastalarda aylık fekündabilite oranları %2-10 arasındadır. Bu hastalarda infertilite etyopatogenezi açısından adezyonların oluşturduğu anatomik distorsiyonlar, fibrozis, gametler, embriyolar, tubal fimbriya ve ötopik endometriyoma inflamatuvar mediatörlerin yaptığı toksik etkilerdir.

Evre I ve II’de laparaskobik ablasyon gebelik oranlarının anlamlı olarak iyileştiriyor olsa da aykırı görüşler vardır. Büyük bir randomize çalışmada 3 yıl içinde laparaskobi yapılanlarla gebelik oraları karşılaştırıldığında yaklaşık %14 fark gözlenmiştir.

Evre III ve IV’te cerrahi tedavinin yararı belirsiz olmakla beraber oosit toplanmasını bozacak düzeyde endometriyoma varlığına IVF öncesi cerrahi çıkartılması önerilmektedir.

IVF öncesinde yapılan rezeksiyon %13 ovaryan rezerve azalmaya neden olur. Evre I ve II endometriozi olan hastalarda bekleme, cerrahi, klomifen sitrat (KS) ya da IUI (Intra uterin İnseminasyon) denenebilir. Bu tedavilerle gebelik elde edilemeyen ve ileri yaş grubuna dahil hastalarda IVF seçilmelidir. Evre III ve IV (ovaryan endometriyoma yoğun tubal veya ovaryal edezyonlar ve/veya cu-de-sac kapalı olmasıdır.) olan hastalar IVF’e yönlendirilmelidir.(35)

2.3. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerde erkek faktörü yaklaşık %20 infertiliteden sorumludur. Erkeğin boy, kilo, sekonder seks karakterleri, geçirdiği enfeksiyon hastalıkları, geçirilmiş cerrahi medikal hastalık, kriptorşidizm, cinsel disfonksiyon, sigara, alkol, genetik açıdan aile öyküsü, eşine ait geçirilmiş gebelik öyküsü, kimyasal radyasyon maruziyeti sorgulanmalıdır. (40)

Erkeklerde her 16 günde bir spermatogonia grubu olgunlaşmaya başlar. Kök hücrelerden matür hücrelerin oluşumu 75 gün kadar sürer. Oluşan spermatositler daha sonra mayozla 23 kromozom taşıyan spermatositleri meydana getirir. Spermatitler kuyruk oluşumu ve akrosom tamamlandıktan sonra seminifer tübüllerine salgılanır. Daha sonra epididime gelir buradan vasdeferens gelene kadar 2-6 gün sürede motil hale gelmeye devam eder. Önemli olarak bu durum semen analizinin tek bir zaman dilimi değil son üç ayki olayları göstergesidir.(41,42)

Normal spermatogenezde yüksek lokal testosteron düzeyleri LH hormonu leyding hücrelerinde üretilir. FSH ise LH reseptörlerini artırır aynı zamanda androjen bağlayan protein globülini artırır.

Hormonlara ek olarak testis hacmi de spermatogenezi yansıtır. Normal hacim 15-25 ml arasında olup, azalması anormal spermatogenezin güçlü göstergelerindendir. (43,44)

Tablo 1.2010 yılına ait Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından belirlenen değerler

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (106)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (106/ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progresive motilite(PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal Formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz – pozitif lokasit (106 per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	>2.4
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	>13
Seminal nötral (µmol/ejakülat)	>20

Erkek fertilitésinin yaş ile birlikte azalma olasılığı vardır. Erkek yaşı arttıkça gebelik oranlarının azaldığı gebe kalma süresinin uzadığı gösterilmiş LEVİTAS 2007 çalışmalarında yaşla sperm parametrelerinin değiştiği sperm konsantrasyonunun korunduğu ancak sperm hareketliliğinin ve morfolojisinin kötüleştiği ileri sürülmüştür.(45)

Semen Analizi

Semen volümü, sperm sayısı, sperm motilitesi, sperm morfolojisini değerlendirmeden oluşur. 2010 yılına ait Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından belirlenen değerler tablo 1'deki gibidir.

Semen analizinden önce minimum 2 maksimum 7 günlük apdinens önerilse de optimal süre bilinmemektedir. Örnek matürbasyonla alınmalı oda sıcaklığında toplanmalı özellikle ejakülatın ilk kısmı gibi en yüksek sperm konsantrasyonu içeren kısmın örnek kabına mutlaka konmalıdır. Örnek alımı ilk 30 dk içinde laboratuvarında incelenmelidir. Mastürbasyonla örnek alınması mümkün değilse spermlere toksik olmayan özel kondomlar tercih edilmelidir. Erkeklerde duktal obsürüksiyon, geçirilmiş genital enfeksiyon, testiküler travma ya da geçirilmiş vaskektomi öyküsü durumunda antisperm antikorları akla gelmelidir. Antisperm antikorları spermin yüzeyinde bulunanlar azalmış gebelik oranlarına neden olur. Normal hormon değerleri ile oligospermi normal sperm sayısında astenospermi veya açıklanamayan infertilite durumlarında düşünülmeli. Sperm eğer intrastoplazmik sperm enjeksiyonu kullanılacaksa antisperm antikor testlerine gerek yoktur.

DNA Parçalanması, erkek infertilitesinde hasarın yerleşim ve boyutu gebelik oranlarını olumsuz etkileyebilir, gebelik kayıplarını artırabilir. DNA hasar seviyesinin artması sigara, kemoterapi, radyasyon, varikosel gibi dış faktörler ve ileri baba yaşıyla ilişkilidir. DNA parçalanma hızı sperm örneklerinde reaktif oksijen türevlerinin artma seviyesi gösterilmiş olup C ve E vitamini gibi antioksidanların diyetle alınması faydalı olacaktır.

Sperm Morfolojisi, anatomik malformasyonları tanımlar. Tygerbek standartlarına göre Sperm baş, boyun, kuyruk olarak değerlendirilir. Sperm morfolojisinde ki anormalliklere teratozospeme denir. Spermde hacimin düşük olması yetersiz perhizden kaynaklanacağı gibi vasdeferens parsiyel oprirüksiyonu ve rerograt ejakülasyona bağlıdır.(40,43,45)

2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Çiftlerin %30 una açıklanamayan infertilite tanısı konmaktadır. Hem kadın faktörü hem de erkek faktörünün temel değerlendirmesinde normal değerlere sahip olup gebelik elde edilemeyen durumlardır. Bu teşhis konan hastalarda ikinci yılda beklenen gebelik oranı %20, sonraki yılda ise %50 nin üstündedir.

Açıklanamayan infertilite için öne sürülen hipotezler;

- Reptüre olmamış luteinize follikül sendromu,
- İmmünolojik faktörler,
- Azalmış endometrial perfüzyon,
- Enfeksiyon,
- Tanılanmamış pelvik patoloji,
- Bilinemeyen erkek ve oosit faktörleridir.(46-35)

2.5. Üremeye Yardımcı Teknolojiler (ART=ÜYT)

Yardımcı üreme tekniği(ART) uygulamaları in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI,)gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transferini (ZIFT), dondurulmuş embriyo transferleri donör oositleri kullanımını içerir. İn vitro fertilizasyonu (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) başarı oranları daha yüksek olması nedeniyle gamet intrafallopian transfer (GIFT) ve zigot intrafallopian transferi (ZIFT) terk edilmiştir. Her iki uygulamada aşağıdaki aşamaları içerir.

- Prematür LH yükselişinin önlenmesi
- Follikül büyümesi
- Tedaviye hazırlama
- Yardımcı ilaçlar
- Oosit matürasyonu/ovulasyonun tetiklenmesi
- Oosit toplanması
- Luteal destek

- IVF veya ICSI ile fertilizasyon
- İn vitro embryo kültürü
- Taze embriyoların transferi
- Fazla embriyoların kriyoprezervasyonu



2.5.1. İn Vitro Fertilizasyon

İn vitro fertilizasyon (IVF), bir direkt müdahalenin sonucu olarak gebelik oluşturma ve infertilitenin ortadan kaldırılması amacını taşıyan prosedürdür. Genel olarak, overler, fertilite oluşturuca ilaç kombinasyonları ile stimüle edilir ve daha sonra over folliküllerinden bir ya da daha fazla oosit aspire edilir. Aspire edilen bu oositler, in vitro ortama fertilize edilmelerini takiben, bir ya da daha fazla embriyo uterin boşluğa transfer edilir. Bu basamaklar, yaklaşık iki haftalık bir süreçte meydana gelmektedir. Bu sürece IVF döngüsü adı verilmektedir.

İn vitro-fertilizasyonu tamamlanan embriyonun canlı doğumu ilk olarak 1978 yılında gerçekleşmiştir(47). Bu tarihten sonra, IVF ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) olarak da bilinen onun türevleri ile her yıl dünyada yaklaşık 7 milyon gebeliğin gerçekleştirdiği tahmin edilmektedir. Deneyim düzeyi arttıkça, başarı oranı da artmakta ve bu işlemlere ait endikasyon listesi de giderek genişlemektedir. Günümüzde ABD ve Avrupa'da her üç canlı doğumdan biri YÜT kullanılarak oluşturulan gebeliktir(48).

2.5.1.1. IVF Endikasyonları

- Fertilite Sorunu:
- Tubal Faktör (Tüplerde komplet blok varsa IVF primer tedavidir)
- Ciddi Erkek Faktör İnfertilitesi (İnseminasyon ile orta düzeyde erkek infertilitesi tedavi edilebilse de ciddi düzeyde erkek infertilitesi için IVF primer tedavi seçeneğidir.)
- Azalmış Over Rezervi (Konsepsiyon zamanı kritiktir ve diğer tedaviler ile başarı oranı düşüktür.)
- Daha Az İnvazif Tedavi Yöntemleri ile Başarısızlık Görülen İnfertilitenin Nedenleri
- Over Yetmezliği
- Uterin Faktör

IVF'nin dezavantajları; yüksek maliyeti, uygulanacak olan işlemlerin ve ilaçların kadınlar için risk taşıması, çoğul gebelik ve olası fetal anomali/komplikasyonlardır. (49). Bundan dolayı, ciddi erkek faktör infertilitesi olmayan ve açık fallop tüpleri olan kadınlarda gözlem gibi alternatif tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Genç kadınlarda, subfertilitenin tedavi edilebilir nedenleri, IVF'ten önce uygun biçimde tedavi edilmelidir. Bu kadınlarda tedavi sonucunda doğal konsepsiyon görülebilmektedir.

Genellikle, konsepsiyona kesin engel oluşturan durumların (fallop tüplerinin tamamen tıkalı olması, ciddi erkek faktörü) yokluğunda çiftlere üç ila altı süperovülasyon döngüsü ve intrauterin inseminasyon (IUI), IVF öncesinde önerilmektedir. Konsepsiyona belirgin bir engel teşkil eden bir durum yoksa, gebelik isteyen çiftlere tam bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki ve takiben geleneksel tedavi önerilmektedir. (48 ,49).

2.5.1.2. IVF Başarısına Etki Eden Faktörler

1. Anne Yaşı:

IVF başarısının ana belirleyicisi anne yaşıdır. Her ne kadar IVF genç kadınlardaki infertiliteyi ortadan kaldırmada başarılı olsa da, yaşlı kadınlarda görülen fertilitedeki yaş-bağımlı azalmayı tersine çevirmemektedir. 2012 yılında yapılan bir araştırmada, dönor-dışı oositlerden alınan taze embriyo kullanılarak oluşturulan IVF döngüsü sonucu gebe kalma oranı; 35 yaş altı için %40.7, 35-37 yaş için %31.3, 38-40 yaş için %22.2, 41-42 yaş için %11.8 ve 42 yaş üstü için %3.9 olarak belirlenmiştir. (50,51,52,)

Gebelik başarısındaki azalma, diğer fertilité tedavileri ile de benzerlik göstermektedir. IVF'de azalmış başarı hem gonadotropin stimülasyonuna karşı azalmış over yanıtı hem de düşük yumurta kalitesine bağlı embriyo başına azalmış implantasyon oranına bağlıdır. Ek olarak, spontan abortus riski, ileri kadın yaşına sahip bireylerde belirgin olarak artış göstermektedir. (50,51)

2. Over Rezervi

Serum FSH ve östradiol konsantrasyonları IVF işleminin başarısını tahmin etmede yardımcı olabilir. Yüksek 3. Gün düzeyi FSH|>20 mIU/l kötü prognostik faktördür(52)

Erken folliküler fazdaki (Siklüsün üçüncü günü) artmış serum FSH konsantrasyonları IVF sonrası gebelik için kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak, siklsten siklusa değişken FSH konsantrasyonları olduğundan dolayı, tek bir ölçüm genellikle yetersizdir. 21 çalışmanın irdelendiği meta analizde, aşırı yüksek FSH konsantrasyonları olan kadınlarda bazal FSH düzeyinin kötü over yanıt veya gebeliğin gerçekleşmemesini tahmin etmeye yarayan bir parametredir(53).

3. gün yüksek östradiol konsantrasyonları da, IVF sonrası gebelik için kötü prognoz göstergesidir. Yüksek östradiol düzeylerinin hızlı prematür follikül seçilimi ve azalmış oosit sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Licciardi ve ark yaptığı değerlendirmede 75 pg/mL üstü östradiol konsantrasyonlarında gebelik görülmediği bildirilmiştir(54).

Over rezervinin ölçümü için kullanılan başka testler de mevcuttur. Klominofen Challenge Testi (CCCT), antral follikül sayısının veya over hacminin ultrasonografik değerlendirilmesi, ekzojen FSH over rezerv testi (EFORT) veya inhibin B veya Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyi ölçümü, over rezervinin değerlendirilmesi için kullanılan testlerdir.(55,56) AMH, TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve küçük (<8 mm) preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerince üretilir ve over rezervini gösteren belirteçtir. AMH kötü veya aşırı over yanıtının iyi bir belirteci olsa da, canlı doğumu tahmin etmede yetersiz kalmıştır. Ultrasonografi tabanlı testler için sistematik bir derleme, anormal derecede düşük bir antral folikül sayısının, yumurtalık hacminden daha kötü yanıtın daha iyi bir öngörücüsü olduğu sonucuna varmıştır; AMH ve antral folikül sayısının (AFC) ultrasonografi değerlendirmesini karşılaştıran birkaç çalışma, AMH'nin kontrollü yumurtalık stimülasyonundan sonra oosit verimi ile AFC'den daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir(57,58).

3. Hidrosalpinks

Hastalarda alışmalar tutarlı bir şekilde hidrosalpinksin varlığının kötü IVF sonucu ile ilişkili olduğunu göstermiştir: canlı doğum oranı hidrosalpinksiz olmayan kadınların yarısıdır. Dahası, randomize çalışmalar hidrosalpinksiz olan kadınlarda IVF ncesi salpenjektominin gebelik oranlarını iyileştirdiğini ve bu nedenle önerilmesi gerektiğini göstermiştir.(37,39,40,59)

4. Sigara İçimi

Sigara içimi IVF başarı oranını azaltmaktadır. Başarı oranını azaltıcı etkisi, genel sağlık durumuna olan olumsuz etkisinin yanı sıra, kişilerden alınabilen yumurta sayısının da azalması ile de ilişkilidir(60).

5. Mikrobiyota Değişimi

RNA genom çalışmaları, uterin kavitenin kendine has bir mikroçevresi olduğunu göstermektedir. Bakterioides ve Laktobasilus türleri baskın olan türlerdir.

IVF tedavisi alan 35 infertil kadının vajinal ve endometriyal örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, alıcı endometriyumun laktobasilustan fakir bir mikroçevreye sahip olmasının, azalmış implantasyon oranı, gebelik, devam eden gebelik ve canlı-doğum oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(61).

Leiomyoma, endometriyoma, endometriyozis, gebelik öyküsü, başarısız IVF döngü öyküsü, obezite, aspirin, heparin kullanımı, edinsel veya kalıtsal trombofili ve endometriyal kalınlık parametrelerinin IVF başarısı üzerine etkisi minimumdur.(62)

2.6. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu

IVF sonrası ilk başarılı doğum, spontan ovulasyon döngüsü ile başarılmıştır; tekil oosit alınmış ve tekil embriyo transfer edilmiştir. Ancak, bu metod ile başarı oranı düşüktür. Araştırmacıların çoğu, over stimlasyon stratejileri kullanarak çoklu folliküllerin senkron gelişimini elde etmektedir. Sonuç olarak, çoklu olgun oositler

alınıp, fertilize edilebilmektedir. Tekil zamanda çoklu embriyoların transferi canlı doğum için, tek embriyo transferine göre daha avantajlı görünmektedir. Bu uygulamanın doğal sonucu ise, çoklu gebelik sıklığında artıştır.

Over stimülasyonu için çoklu rejimler kullanılıyor olsalar da, herkes için uygun bir protokol olmayacağı kesindir. Tedavilerin bireyselleştirilmesi her hastanın kendi özelliklerine uygun gebelik şansını en üst seviyeye çıkaran protokoller kullanılmalıdır. Protokol farklılıkları folikül ve oosit gelişimi sağlamak için kullanılan gonadotropinler, GnRH agonist, antagonist, oosit maturasyonu için hCG ve GnRH agonistleri litüel destek için kullanılan progesteron hCG uygulama şekli dozu üzerinden yapılmaktadır.

Over stimülasyonu sırasında glukokortikoidin canlı doğum oranı üzerine rolü halen net değildir. 310 kadın üzerinde yapılan iki çalışmayı inceleyen bir meta analizde, plasebo ve glukokortikoid alan kadınlardaki canlı doğum oranları arasında belirgin bir fark bulunamamıştı. (63)

Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği, over hiperstimülasyonu gelişimini önlemek amacıyla, IVF alan tüm kadınlara rutin tromboz profilaksisini önermektedir.(64)

Kontrollü over stimülasyonu olmadan yapılan IVF döngülerinde, gebelik oranları %10'lara kadar çıkmaktadır. Her ne kadar over stimülasyonu elde edilen oosit sayısında artışa yol açsa da, belirli düzeyde endometriyal alım kapasitesini de azaltmaktadır (65). Azalmış endometriyal alım kapasitesinin en olası nedeni, progesteronde prematür artıştır. Bu da embriyo-endometriyum dissenkronisi oluşturmaktadır. Kontrollü over stimülasyonunun sadece endometriyal alım kapasitesini azaltmakta kalmayıp, aynı zamanda plasental gelişimi de etkilediği düşünülmektedir. (66,67)

1980'lerin başlarından itibaren protein pürifikasyon teknolojisindeki gelişmeler 75 IU FSH başına 1 IU'den daha az LH içeren pürifiye FSH (P-FSH) ve 0.1 IU'den daha az LH içeren highly pürifiye FSH (HP-FSH) gibi daha düşük konsantrasyonda kontamine protein içeren çeşitli ürünler gonadotropinlerin üretimine olanak sağlamıştır. Daya ve arkadaşlarının çalışmasında HMG ile karşılaştırıldığında P-FSH veya HP-FSH ile stimüle IVF sikluslarında siklus başına daha yüksek klinik gebelik oranları

bildirilmişken Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı alışmada GnRH agonist protokolde őriner FSH-HMG arasında klinik gebelik oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir.(68,69)

Günümüzde yardımcı őreme teknikleri(YŐT) sikluslarında ovaryan stimölasyon için LH sız rekombinant FSH őrretilmiřtir. GnRH analog kullanımında FSH ve hMG kullanımı açısından tartışmalı olup, bir meta-analizde IVF –ICSI uzun protokolde hMG rekombinant FSH ile etkinliğini kaşılatıran yedi randomize çalışmada hMG canlı doğum hızında anlamlı artış görölümüştür. Spontan düşük, çoğul gebelik siklus iptali, OHSS ilaçlar arasında anlamlı bir fark yoktu.(67) 2012 yılındaki Cochrane derlemesinde 9606 kadını içeren 42 çalışma dahil edilmiş, IVF veya ICSI tedavi sikluslarında r-FSH'nın ovaryan stimölasyondaki etkinliği diğer őriner gonadotropinlerle (HMG, P-FSH, HP-FSH) karşılaştırılmış, gebelik sonuçları ve ovaryan hiperstimölasyon sendromu (OHSS) gelişimi açısından fark saptanmamıştır.(68)

2.6.1. Uzun Protokoller

En sık kullanılan protokoldür. ‘Uzun protokoller’de GnRH agonist, GnRH antagonist veya oral kontraseptif ajanlar IVF siklusundan őrnceki menströl siklusla başlar.(69) Genellikle uzun protokollerde maliyet nedeniyle GnRH agonistleri, antagonistlere tercih edilir. Bu protokolde en büyük avantaj çok sayıda senkronize büyüyen foliköl ve birçok matür oosit elde etmek mümkündür. Siklus erken foliköler veya midlölal dönemde başlayarak GnRH agonist kullanılarak endojen FSH ve LH baskılanır sonraki siklusla FSH yükselmesi engellenir. Ekzojen gonodotropinler sayesinde senkronize folikölle elde edilir. Siklusun erken foliköler dönemi veya midlölal dönem 21. Günde GnRH agonisti başlanır. GnRH analogları (FSH hMG)uygulandığında yaratacakları flare up etki 5-7 gün sürmekte österojeni ve progesteronu kısmi bloke eder daha sonra analogun baskılayıcı etkisi devreye girer. GnRH analogunun flare up etkisi ile siklusu olumsuz etkileyecek foliköl kisti ve buna bağlı yetersiz baskılanma göröllebilir. Bu etkiyi önlemek için OKS tercih edilir. Ayrıca OK’ların eklenmesiyle hipofizin daha kısa sürede baskılandığı ve elde edilen oosit sayısı ve gebelik sonuçları etkilenmeden daha az gonadotropine ihtiyaç duyulduğu da

bilinmektedir. (70)Adetin 2.-3. Günü başlanan OKS GnRH analogunun başlangıcından 4-5 gün sonrasına kadar devam edilir. GnRHa başlandıktan sonra 14. gün veya sonrasında vajinal kanamanın 3. günü E2, 40 pg/ml altında ve 10 mm'den büyük folikül olmaması baskılanmayı gösterir. Ekzojen gonodotropinlerle stimülasyon başlatılır. Folikül kisti oluşmuş ise 3 cm'den küçük kistlerde ve E2 40pg/ml nin altında ise tedaviye devam edilir değilse GnRHa kullanım süresi ya da dozu artırılır. Buna rağmen folikül kisti devam ederse E2 düşmez ise kist aspire edilir. Hormonal baskılanma oluştuğundan sonra doz yarıya indirilerek devam edilir. GnRHa dozu mili doz seviyesindeki leuploride asetat 0.5-1 mg, triptoreline 0.05/0.1 mg kullanılır. Over yanıtı düşük olan hastalarda GnRHa asenkron folikül gelişimi ve erken lütenizasyon riski yüksek olduğu için tercih edilmez.

GnRH antagonist sikluslarında FSH başlangıcı siklus bağımlıdır. Genellikle menstrüel siklusun 2. veya 3. günü başlanıp tedavinin programlanmasını zorlaştırmaktadır. Steroid hormon tedavisinin bir avantajı çekilme kanamasının hastaya ve tedavinin uygulandığı merkezin koşullarına uygun bir zamana göre ayarlanabilmesidir.

GnRH antagonist sikluslarında tedavinin OK ile kombine edilmesini ve edilmemesini karşılaştıran 6 randomize çalışmadan elde edilen verilerden OK kullanılan sikluslarda devam eden gebelik oranının daha düşük, over stimülasyonunun daha uzun ve kullanılan gonadotropin dozunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OK kullanılan grupta elde edilen oosit sayısı ise daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler OK'ların GnRH antagonistleriyle olumsuz etkileşimi olduğunu göstermektedir.(68)

2.6.2. Ultralong Protokol

Endometriyozis olgularında lezyonların daha etkin şekilde baskılanması için 2-3 ay GnRHa kullanılabilir. Sallam ve ark tarafından yapılan Cochrane derlemesi ve meta-analizinde endometriozisli olgularda IVF veya ICSI öncesi 3-6 ay süreyle GnRH agonist kullanımının gebelik oranlarını 4 kat artırdığı bildirilmiştir.(71)

2.6.3. Kısa Protokol

Tedaviye spontan menstrüel siklusta başlanan rejimler ‘kısa protokoller’ olarak adlandırılır. Kısa protokollerde ise genellikle GnRH antagonistleri tercih edilir overleri daha güçlü uyarmak için GnRH analoglarının flare-up etkisinden yararlanılır. Özellikle over rezervi ve yanıtı düşük kişilerde tercih edilir. Tedavi adetinin ilk günü başlanır ve kısa sürelidir. Kısa protokollerde endojen gonadotropinler baskılanmadığı için erken spontan LH piki prematür lüteinizasyon ve ovulasyon görülme riski daha yüksektir. En büyük folikül 12 mm ulaştığı andan itibaren idrar ve kan LH düzeyleri kontrol edilebilir.

GnRH antagonistleri agonistlerden daha hızlı şekilde hipofizer desensitizasyon sağlarlar. Hızlıca kompetitif antagonizma ile GnRH reseptörlerine bağlanıp bloke ederler ve bu etkileri 8 saat içinde geri döner. GnRH antagonist kullanıldığında agonist ile bir ön tedaviye gerek yoktur. Stimülasyona menstrüel siklusta başlanır, folliküllerin 14 mm’ye ulaşması, prematür ovulasyon riski ve siklus iptali riskiyle karşı karşıya kalınmasıyla antagoniste başlanır(fleksibl uygulama). Alternatif bir uygulama ise GnRH antagonistinin spesifik bir günde-genellikle 6. Gün başlanması şeklindedir (fiks uygulama). HCG günü de dahil olmak üzere ovulasyonun tetiklenmesine dek günlük 0,25 mg (cetrorelix veya ganirelix) enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. CO-FLARE protokolünde D2 GnRH a başlanır D3 gonadotropinlere eklenir D5 analog baskılayıcı etkisi gelişeceğinden doz yarıya indirilir.

MİKRODOZ protokolünde siklusta 21 gün OKS kullanılır. İlaç bittikten 3 gün sonra E2 düzeyi ile overin baskılandığı teyid edilir.2 gün leuprolid asetat kullanılır, 3. Günden sonra FSH veya HMG eklenir. GnRHa yarattığı flare etki eksojen gonodotropin uyarısı ile destenlenmiş olur. Leuprolid asetat ovulasyonun tetiklenmesine kadar devam edilir. Bu sayede hem uzun protokoldeki GnRHa baskısına oranla daha hafif bir baskılama sağlamakta, hem de tedavi siklusunda foliküler faz başlangıcında verilen GnRHa flare-up etkisi ile gelişen korpus luteumun korunması ortadan kaldırılmaktadır.

Bu uygulama şekli ve dozuyla Huirne ve Lambalk 155 hastanın sadece birinde prematür LH piki bildirmişlerdir. Allnany ve ark. fiks ve fleksibl protokollerini karşılaştırdığı meta-analizde gebelik oranları açısından iki uygulama arasında fark

olmadığını ancak fleksibl yöntemde kullanılan FSH dozunun anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdi.(72)

Bir meta-analizde ise uzun GnRH agonist protokolüyle karşılaştırıldığında GnRH antagonist protokol ile canlı doğum oranları etkilenmeden OHSS riskinin yaklaşık %40 oranında azaldığını bildirilmiştir. (73)

2011 yılında GnRH antagonist ve agonist protokollerinin karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde ise iki protokol arasında canlı doğum ve devam eden gebelik oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bu meta-analizin 2016 yılında güncellenmiş derlemesinde 73 randomize kontrolü çalışma dahil edilmiş ve canlı doğum oranları arasında fark saptanmamıştır. Öte yandan her şiddette OHSS insidansının GnRH antagonist protokollerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak kötü over yanıtı nedeniyle siklus iptalinin GnRH antagonist alan olgularda agonist alanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.(73)

2.6.4. Natürel Siklus IVF

Zayıf yanıtı olgularda, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olanlarda ve over stimülasyonunun kontrendike olduğu durumlarda faydalı olabileceği bildirilmiştir. Hiç ilaç kullanılmadan siklusun doğal seyrinde takip edilerek gelişen tek oositin mid-siklus LH piki olmadan önce toplanması amaçlanır. Basit olması, ilaç gereksinimi olmaması ve maliyetinin az olması, sadece monitorizasyon yapılması, çoğul gebelik ve OHSS gibi komplikasyonları getirmemesi ve her ay uygulanabilir olması doğal siklus uygulamalarının avantajlarıdır. Ancak anormal follikülogenez, prematür LH piki ve spontan ovulasyon, fertilizasyon başarısızlığı ve kötü embryo kalitesi gibi nedenlere bağlı siklus iptal oranları yüksektir (yaklaşık %30). Bu durumun önüne geçmek için **Modifiye natürel siklus** follikül boyutu 12-14 mm'ye ulaştıktan itibaren GnRH antagonist kullanımı ve gonadotropinlerin eklenmesi (add-back tedavi) ile yeterli follikül boyutuna ulaşıldığında ekzojen HCG uygulaması gündeme gelmiştir. Ancak siklus başına gebelik oranları halen düşük olup yaklaşık %7 civarındadır. (62)

2.6.5. Ovulasyon Tetiklenmesi

Ovaryan folliküllerin matür olduğu düşünüldüğünde (18 mm ve üzeri 2 ve üzeri follikül olduğunda, follikül başına 200 pg/ml E2 seviyesi varlığında) ovulatuar kaskadı başlatmak için trigger ajanlar uygulanır

- HCG (üriner/recombinant)
- R-LH
- GnRH agonistleri
- Dual trigger (OPU'dan 35-37 saat öncesi GnRH agonist+HCG eş zamanlı)

Ovulasyonu tetiklemek için hem uriner hem rekombinant hCG mevcut yapılan meta-analizler sonucu ikisi arasında klinik açıdan fark yoktur. 250 mcg rekombinant hCG 5000 ila 10000 IU uriner hCG dozlarına denktir. hCG uygulaması ile ilgili endişelerden biri, kısmen hCG'nin uzun yarı ömrüne bağlı olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromu ile ilişkili risktir. Daha kısa yarılanma ömrüne sahip rekombinant LH'si (15.000 ila 30.000 IU), IVF uygulanan 259 kadında ovulasyon tetikleyici olarak hCG (5.000 IU) ile karşılaştırılmıştır. Alınan oosit sayısı, embriyo sayısı ve klinik gebelik için 15 ila 30.000 IU arasındaki bir LH dozu hCG kadar etkili olmuştur ve rekombinant LH, hCG'den daha düşük ovaryan hiperstimülasyon sendromu riski ile ilişkili bulunmuştur. GnRH agonistleri ayrıca ovulasyonu tetiklemek için de kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, löprolid asetat genellikle tek bir enjeksiyonda veya 12 saat arayla iki doz halinde verilen 1 ila 4 mg'lık dozlarda kullanılır. Hipofiz bir LH dalgalanması ile cevap verir ve bu nedenle döngünün önceki aşamalarında GnRH agonisti ile regüle edilemez. Bu nedenle, bu yöntem genellikle sadece GnRH antagonist protokolü ile birlikte kullanılır. Uygulamamızda, alımdan 35 saat önce 4 mg leuprolid asetat, ardından 12 saat sonra ikinci bir doz veriliyor. 2014 meta-analizi, over hiperstimülasyon sendromu oranının daha az olmasına rağmen, GnRH agonistleri ile yumurtlamayı tetikleyen, taze embriyo transferi ile hCG

tetikleyicisinden daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.(62)

2.6.6. Yönetim

KOH amaç gebeliği sağlayacak ideal oosit elde edilmesidir. Yapılan bir çalışmada 15 oosit calı doğum oranı artarken 15-20 oosit plato çizmekte 20 oositte sonra düşmektedir. Başka bir çalışmada ise gebelik başarısı için 6-15 oosit bulunmuştur. IVF’ te canlı doğum oranı etkileyen en önemli parametre yaştır. AMH ve AFS gibi hormonal ve fonksiyonel belirteçler over yanıtını öngörme açısından önemlidir. AMH ve AFS, tek başına kötü over yanıtını öngörmede tek başına yaş faktöründen daha güçlü bulunmuştur. Kötü AMH 0.7-1.3 ng/ml arasındadır. Aşırı cevap 3.52-3.9 ng/ml’dir. AFS için kötü over yanıtı 5-7 aşırı cevap için 16-20 folikül olarak tespit edilmiştir. Standart bir IVF protokolünde dörtten az yumurta toplanması ESHRE tarafından zayıf over yanıtı olarak tanımlanmıştır. Yumurtaların toplanmasından önce döngülerin yaklaşık yüzde 10’u iptal edilmektedir, artan yaşla birlikte bu oran artar. 34 yaşından önce nadir, 43-44 yaşlarda %50 oranında görülür. İptal olan döngülerin yaklaşık % 84’ü yumurta üretiminin olmaması ya da yetersiz olması ve % 4’ü aşırı duyarlılıktan kaynaklanmaktadır.(35,63)

Normal over yanıtı olan hastalarda GnRHa ve antagonist protokollerin canlı doğum oranları benzerdir. Bu hastalarda 200 iu FSH önerilmektedir.(63)

Kötü overyanıtı olan hastalarda gonodotropin başlama dozu 300 iu FSH önerilmekte, artan dozların toplanan oosit sayısı gebelik başarısını değıştirmedığı görülmüş ek tedavi olarak kullanılan östrojen matür oosit sayısını artırabilir fakat gebelik oranları artmamaktadır. Randomize çalışmaların sistematik incelemelerinde, over yanıtı kötü kadınlarda over tepkisini iyileştirmek için hiçbir müdahale yüksek etkili olmamıştır.

Yüksek over yanıtı 30 yaş altında %15, yaşın artmasıyla birlikte bu oran azalmaktadır. Yüksek over yanıtının ciddi bir komplikasyon olan OHSS için risk faktörüdür. Görülme olasılığı %1-2'dir. GnRH antagonist(kısa) protokolü GnRH a (uzun)protokol göre bu hastalarda benzer gebelik oranları daha düşük OHSS nedeniyle daha güvenilirdir. Bu hastalarda 100-150 iu gonodotropin önerilmektedir.

Ovulasyon için en az iki folikül ortalama çapı 18 mm iken endometriyum 8 mm ve üstü iken tetiklenir. Ovulasyonu ART tetiklemek için hCG kullanılır. hCG LH benzerliği nedeniyle benzer alfa üniteleri LH reseptörleri ile çapraz reaksiyon sonucu ovulasyon tetiklenir. LH yarı ömrü 1-5 saat iken hCG' nin yarı ömrü 2.3 gündür. hCG idrardan ve rekombinant teknoloji ile üretilir. 250 µg subkutan, rekombinant teknoloji ile üretilen 5000-6000 ünite idrarla üretilen hCG ile eşdeğerdir. Hastada OHSS riski varsa hCG yerine rekombinant LH kullanılabilir ancak gebelik oranları düşüktür.(71,72)

IVF kişiye özel protokol seçildikten sonra özetle :

Başlatıcı uyarı beraber 2 mm< foliküller FSH cevap vererek ovulasyonu takiben geç luteal fazda büyümeye başlarlar. Antral folikül 10 mm geçmesiyle FSH LH reseptörlerini indükler. İki hücre gonadotropin modelinin aksine LH granüloza hücrelerinde FSH benzeri etki gösterir. Eksojen hMG ile stimüle edilen overler karşılaştırıldığında eksojen FSH endojen LH tam yokluğunda (hipogonodotropik hipogonadizm gibi durumlarda) daha az sayıda preovulatuvar folikül, düşük östradiol, ovulasyon oranları ve endometriyum daha ince olmasına neden olur. ART nin amacı senkronize dominant foliküller geliştirmektir. Anahtar hormon FSH olup gebelik oranlarını FSH kaynağı, taşınma şekli, uygulama yolu etkilemektedir.(71,72,73)

Bir siklusta optimal folikül sayısı 5-15, optimal E2 seviyesi hCGuygulama gününde 70-140 pg/ml dir.(71,72)

Azalmış over rezervi, ileri yaş siklus iptalleri artmakla birlikte ilave her 100 iu gonadotropinle % 2 oranında azalmaktadır. Günlük doz 450 iu üzerine çıkması siklus iptalleri üzerine faydalı etkisi yoktur. Her 100iu gonadotropin doz artırılması siklus iptallerini azaltmasına rağmen gebelik oranı %2 azaltmaktadır. Bu durum agresif protokollerde gebelik oranlarının düşük olmasını açıklar.(71,72,74)

Senkronize folikül elde etmek, prematür LH pik önlenmesi, over kist ve hiperstimülasyon oluşumunu engellemek için çoğunlukla OKS kullanılır. GnRH agonist ve antagonist supresyonu olmazsa erken foliküler fazda yüksek östrojen nedeniyle erken LH pik oluşur buda daha az oosit ve gebelik oranlarına neden olur. Genelde erken LH yükselmesi tipik olarak stimülasyondan sonra 5-7 günde gerçekleşir. LH yükselmesi hCG uygulaması zamanında serum progesteronunda yükselmeyi ifade eder

. Prematür luteinizasyona neden olabilecek durumlar:(75,76,77)

- I. Yetersiz hipofiz desentizasyonu
- II. Agresif KOH
- III. Progesteron üreten çok sayıda folikül varlığı
- IV. LH hipersensitive gösteren granüloza hücre reseptör varlığı

Prematür lüteinazyonun olumsuz etkisi oosit, emriyonik disfonksiyon, endometrial gelişimdir.

Önlemek için :

1. Hcg erken tetiklenmesi
2. Agresif stimülasyon olan yaklaşımdan kaçınılması
3. Embriyoların kriyoprezervasyonu
4. Mifepriston(hcg ile eş zamanlı antiprogesterin) uygulanması (72)

OKS adet 1-5 günleri arasında başlanır, GnRH analoglarının kullanımından önce 14-21 gün süreyle kullanılır. Antagonist sikluslarında adet oluşuna bakılmaksızın OKS bitiminden 2-5 gün KOH başlanır.

Uzun agonist protokollerinde agonist OKS son 5 gününde başlanır çekilme kanamasının 2-3 gününde KOH başlanır. ART sikluslarında OKS yerine progestin,

norethindron, medroksiprogesteron asetat, tek doz intramuskuler progesteron kullanılabilir fakat başlama zamanı ve kullanım süreleri hakkında öneriler değişmekle(adetin 1-19 arasında herhangi bir günde başlanır 5-20 gün arasında kullanılır) birlikte tercih edilmemektedir.

GnRH agonist tedavi öncesinde OKS kullanımı gebelik oranlarını artırmaktadır. GnRH antagonist protokolünde OKS kullanımı kullanılan ilaç miktarını artırdığı hem de stimülasyon süresini uzattığı görülmüş ancak gebelik oranlarına etkisi tartışmalıdır.(68)

hCG enjeksiyonundan sonra 36 saat sonra en yüksek sayıda oosit elde edilir. Çalışmalarda erken <35 saat oosit eldesi düşük iken 38 saat üstündeyken ovulasyon riski mevcuttur. Ovaryan folliküllerin matür olduğu 18 mm ve üzeri 2 ve üzeri follikül olduğunda, follikül başına 200 pg/ml E2 seviyesi varlığında OPU işleminden 34-36 saat öncesinde ovulatuar kaskadı başlatmak için trigger ajanlar uygulanır. Hem LH hem de hCG'nin LH reseptörlerine bağlanıp aktive etmesi nedeniyle KOS'ta endojen LH yerine oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla bolus hCG kullanılmaktadır. hCG'nin üriner formu 5000-10000 iu ve rekombinant preparatları 250 µg kullanılır. (77)

Yakın zamanda yayınlanan rekombinant ve üriner hCG'nin karşılaştırıldığı bir Cochrane metaanalizinde canlı doğum ve devam eden gebelik oranları açısından iki ajan arasında fark olmadığı bildirilmiştir. (78) Ancak hCG'nin yarı ömrünün (günler) endojen LH'dan (saatler) çok daha uzundur. Bu nedenle bolus hCG enjeksiyonu uzun süreli luteotropik etki sonucu çok sayıda korpus luteum oluşumuyla birlikte OHSS gelişimine yol açabilir. Daha kısa yarı ömrü olan r-LH'nin üriner HCG ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tek doz rLH'nin (15.000-30.000 IU) final oosit maturasyonunu sağlamada hCG kadar etkin olduğu, HCG ile karşılaştırıldığında OHSS insidansında anlamlı azalma sağladığını gösterilmiştir.(63) GnRH agonistleri HCG'ye alternatif olan ve giderek popülaritesi artan ovulasyon tetikleyici ajanlardır. GnRH agonist, reseptör düzeyinde antagonist ile yer değiştirerek reseptörü uyarır, flareup etki ile gonadotropin salınımını artırır. Bu nedenle GnRH agonistler genellikle antagonist protokollerde ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılır. Ancak GnRH agonist ile salınan gonadotropin miktarı doğal siklusla karşılaştırıldığında daha düşük seviyelerdedir. ABD'de genellikle leuprolid asetat 1-4 mg dozda tek enjeksiyon yada 12 saat ara ile 2 doz şeklinde kullanılır.2014 yılındaki bir Cochrane meta-analizinde GnRH

agonistleri ile ovulasyonun tetiklenmesi HCG ile karşılaştırıldığında OHSS insidansında azalma ile birlikte daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili bulunmuştur.(79) OPU işleminden 35-37 saat öncesinde eş zamanlı olarak standart doz hCG'ye ek olarak GnRH agonist uygulanması 'dual trigger' olarak adlandırılmaktadır. Lin ve ark. tarafından yapılan çalışmada GnRH antagonist protokol uygulanan normoresponder hasta grubunda sadece hCG ile karşılaştırıldığında dual trigger ile ovulasyonun tetiklenmesi implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı bildirilmiştir. (79,80)

Doğrudan ultrasonografik görüntüleme ve bir tür analjezi / anestezi altında (en yaygın olarak intravenöz propofol, bilinçli sedasyon veya bölgesel anestezi de kullanılabilir) , her foliküle sıralı olarak bir iğne sokulur ve foliküler içerik aspire edilir yada laparoskopi ile doğrudan görsel rehberlik altında aspire edildi. Bu yöntem hala bazen GIFT ile birlikte, yumurtalıkları pelviste olmayan kadınlarda (radyasyon tedavisinden önce yumurtalık transpozisyonundan sonra olduğu gibi) veya hastanın vajinal kanalı yoksa kullanılır.

Transvajinal folikül aspirasyonunun çok az komplikasyonu vardır; sadece bir seri önemli bir enfeksiyon riski bulmuştur ve bildirilen %3'lük enfeksiyon insidansı profilaktik antibiyotik kullanımı ile % 0'a düşmüştür. Profilaktik antibiyotik kullanımı kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır; embriyo transferinden önce antibiyotik kullanımı ile ilgili sınırlı veri, klinik gebelik oranlarının iyileştirilmesinde fayda olmadığını düşündürmektedir.

İn Vitro fertilizasyon : Döllenmeyi sağlamak için, toplanan oositler küçük bir hacimde kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılır. Sperm ve oositlerin inkübasyonu için optimum saat sayısı belirlenmemiştir. Hafif erkek faktörü infertilitesi olan çiftler arasında, yüksek konsantrasyonda sperm kullanımı veya özel tampon çözeltilerde spermin ön inkübasyonu ile döllenme olasılığı artırılabilir. Normal spermlili IVF sonrası toplam döllenme başarısızlığı insidansı % 4 ila 16 arasında değişmektedir ve sonraki IVF döngülerinde tekrarlayan başarısızlık olasılığı yaklaşık % 30'dur. Bu nedenle, geçmişte döllenme başarısızlığı veya ciddi erkek faktörü varlığı, mikromanipülasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanımını gerektirir.

2.6.6.1. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

Sperm medyumda kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunu hızlandırmak için 3-4 saat inkübe edilir. Konvansiyonel AVF'de her bir oosit için 100.000 ile 800.000 arasında multisperm inseminasyon için kullanılır. Taze boşaltılmış spermin mikroenjeksiyonu ile yaklaşık %70 fertilizasyon elde edilebilir. (81)

ICSI / IVF'nin mevcudiyeti, erkek faktörü olan çiftlerde erkek faktörü olmayan çiftlerle karşılaştırılabilir gebelik oranları ile sonuçlanmıştır. Bunun aksine, erkek faktörü infertilitesi olmayan çiftlerde, ICSI ile IVF, geleneksel IVF ile karşılaştırıldığında klinik bir avantaj sunmamaktadır. Bir retrospektif çalışma, infertil erkek faktör olmayan çiftler için döngülerde ICSI kullanımının konvansiyonel IVF ile karşılaştırıldığında daha düşük implantasyon oranları (% 23, % 25) ve canlı doğumla (% 39,2'ye karşı 36,5) ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, ICSI ciddi erkek faktörü kısırlığı veya daha önce dölleme başarısızlığı olanlar için ayrılmalıdır.(63)

2.6.6.2. Embriyo Kültürü

Embriyo gelişimi inseminasyondan 15-20 saat sonra iki pronükleosun ve kutup cisimciğinin varlığı ile değerlendirilir. 24-30 saat sonra embriyolar tekrar değerlendirilir. Embriyoda ilk klivaj fertilizasyondan sonra yaklaşık 21 saat sonra üçüncü gününde 8 hücre olana kadar her 15 saatte bir değerlendirilir. Dördüncü gününde 16 hücre ile morula kümesi oluşur. 5. ve 6. günlerde ise blastokist tamamlanır. 2. ve 4. günler arasındaki embriyolara "klivaj embriyoları" denir. Blastosist aşamasına, alındıktan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılır ve yumurta alımından sonraki 7. günde implantasyon beklenir, bu nedenle transfer bu zamandan önce yapılmalıdır. Endometriyuma implante olmak için bir embriyonun genişlediği ve sonunda zona pellucida ile parçalandığı doğal bir süreçtir. "Yardımlı tarama", yaklaşık 3 gün sonra embriyonun zonadan çıkımına yardımcı olmak için mekanik veya kimyasal olarak açıldığı zona pellucida'nın 3. günde embriyonun açıldığı bir laboratuvar prosedürüne karşılık gelir. Prosedür, kötü prognozu olan seçilmiş vakalarda implante edilen embriyoların yüzdesini artırabilir (örneğin, ≥ 2 başarısız IVF döngüsü ve kötü embriyo kalitesi ve yaşlı kadınlar), ancak değeri tartışmalıdır.

Preimplantasyon genetik tanı (PGD) planlanıyorsa, embriyodan bir veya daha fazla blastomer ("embriyo biyopsisi") çıkarılarak embriyonik DNA alınmalıdır. Embriyo transferinin 6. güne kadar yapılması gerektiğinden, transfer öncesi tanı için sınırlı bir süre vardır ve biyopsi yapılan blastosistler sonraki bir döngü sırasında transfer için genellikle kriyo-prezerve edilir.(82)

2.6.6.3. Embriyo Transferi

Blastokist transferi daha düşük implantasyon kusuru daha yüksek gebelik oranları ve daha yüksek canlı doğum oranları mevcut olup frakmantasyonlara %10 veya daha az olmalı blastömer boyutları eşit olmalı multinükleasyon olmamalıdır. Klivaj aşamasında transfer açısından OPU işleminden 72 saat sonra dört ila sekiz hücre bölünme aşamasında uterusu aktarılır. 12 çalışmanın meta-analizinde 2. ve 3. Gün embriyo transferi arasında canlı doğum ektopik düşük arasında fark bulunamamış olsada embriyonun 24 saat ek kültürde kalmaması bölünmeyi durdurabilir. 5. gün transferi blastokist aşaması transfer için en uygun zamandır. Blastokistler değerlendirilirken Gardner ve Schoolcraft'ın skorum sistemi kullanılır.

Blastosist aşaması transferinin başlıca avantajları, PGD gerçekleştirme kabiliyeti ve tek blastosist transferi ile çoklu gebelikte büyük azalmadır Embriyo transferinde anne ve fetus açısından komplikasyonlar düşünülerek embriyo transfer sayısı için kılavuz geliştirilmiştir. Bu kılavuzda <35 yaş hastalarda embriyo sayısı iki ile sınırlandırılmalıdır. Eğer hasta çok iyi kalitede embriyoları varsa ilk ART siklusları olanlar veya önceki siklusta gebe kalmış ise tek embriyo transfer edilmelidir.

Klivaj basamağında transfer edilecek embriyo sayısı 35-37 yaş arası üç, 38-40 arasında dört, 40 yaş üzerinde beş tane olmalıdır.

Blastokist transfer edilecek içinse implantasyon yeteneği fazla olduğu üçten fazla transfer edilmemelidir.(63,82,83)

2.6.6.4. Transfer işlemi:

Transfer hazırlık sırasında servikal temizlik gerekliliği ve antibiyotik profilaksisi uygulaması faydası net değildir. Konvansiyonel embriyo transferinde şırınganın her iki ucunda hava olacak şekilde 20 µl besiyer içinde embriyolar ultrasonografi eşliğinde uterus fundusundan 1.5-2 cm aşağı yumuşak katater kullanılarak fundusa değmeden atravmatik şekilde yapılmalıdır. Servikal ve endometriyal travma sonrası prostoglandin salınımı en aza indirmek için yumuşak katater tercih edilmelidir. Transfer sonrası katater embriyo kalıp kalmadığı kontrol edilmeli, embriyo varsa tekrar transfer yapılmalıdır. İntrauterin tekrarlayan müdahale gebelik oranını azaltmaz.(63)

2.6.6.5. Luteal Destek

Luteal faz korpus luteumdan progesteron salgılanması ve endometriyal sekretuar transformasyonu endometriyumda embriyonun implantasyonu için gebeliğin ilk yedi haftasında gereklidir. Luteal faz defekti infertilitenin %4'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Midluteal fazda progesteron düzeyinin 10 ng/ml altında olması luteal faz süresinin 14 günden kısa olması ile tanımlanabilir. OPU sonrasında ya da hCG tetiklenmesinden üç veya dört gün sonra başlanır gebeliğin en az sekizinci haftasına kadar devam edilir. Progesteron desteği oral vajinal muskuler yolla uygulanabilir. Oral alım, biyoyararlılığı azaldığı için tercih edilmez. Vajinal yoldan kullanımı akıntı ve iritasyona neden olabilir. Günlük 200-600mg uygulanır. Muskuler dozu günlük 25-50mg'dır. Vajinal veya musküler kullanımın birbirine üstünlüğü yoktur.

Hcg progesteron ile veya tek başına luteal destek için kullanılabilir ancak tek başına progesteron kadar etkili olmayıp OHSS riskini artırır.

Meta –analizler östrojen takviyesinin gebelik oranlarını artırmadığını göstermektedir bununla birlikte geç luteal vajinal kanamayı önlemek için progesteronla birlikte uygulanır.(84)

2.6.6.6.Embriyoların Kriyoprezervasyonu ve Transferi

Tek bir oosit toplanmasında pronüklous klivaj ve blastokist basamaklarında kriyoprezervasyon çok sayıda siklusa transfer olanağı, fertilité tedavisinin masrafının optimize olmasını ve OHSS'den korunmayı sağlar. Dezavantajı ise taze embriyo transferine göre gebelik oranı düşüktür. Yavaş hızlı vitrifikasyon gibi tekniklerle yapılır. Yavaş protokol daha ucuzdur ama uzun zaman alır. Embriyo çözündürülürken, hava ve sıcaklıkla temasından sonra rehidrasyon uygulanır. Vitrifikasyon tekniğinde çözünme sonrası embriyo yaşama oranı diğer tekniklere göre daha yüksektir. Vitrifikasyon yeni teknik olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Dondurulmuş embriyo transferinde doğal siklusu ile kombine edildiğinde ovulasyona göre planlanır. İlaç kullanılan sikluslarda erken LH yükselmesini endometrial faktör olumsuz etkisini önlemek için genellikle GnRH agonisti kullanılır. Bu siklusların transferinde, erken foliküler fazda östradiol başlanır. 13-15 güne kadar devam edilir. Endometriyum kalınlığı 8mm ve üzerinde olana kadar devam edilir. Progesteron desteğini ise çözünmüş blastokist kullanılacaksa transferden 6-7 gün önce klivaj aşamasında embriyo transfer edilecekse 48-72 saat öncesinde kullanılır. (81,82)

2.6.6.7. İlk Trimester Gebelik Takibi

Transfer sonrasında on ikinci günde ölçülen hCG'nin değeri 200 ıu/ml' dir. Transfer sonrası blastokistin ürettiği hCG en erken yedinci günde saptanır. 11-14 günlerde kandidatif hCG elde edilir.(63)

2.6.6.8. Üremeye Yardımcı Tekniklerin Komplikasyonları

- Siklus iptali
- Çoğul gebelik
- Ektopik ve heterotopik gebelik
- Kanama ve apse oluşumu
- Pelvik komşu organ yaralanması
- OHSS(63)

2.7. Ovaryan Hiperstimülasyon

Kontrollü over stimülasyonu (KOS), yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sırasında daha fazla oosit elde etmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu stratejinin daha iyi üreme sonuçlarına yol açsa da, bu durumun iyatrojenik ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini de beraberinde getirmektedir. 1930’larda tanımlanan Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) ise; ovülasyon indüksiyonu sırasında veya nadiren doğal siklusta da gelişebilen, masif ovaryen büyüme ve multipl ovaryen kistler ile karakterize, aşırı steroid hormon ve kapiller geçirgenlik artışı sonucu elektrolit bozukluğu ve protein kaybı ile seyreden bir sendromdur. OHSS patofizyolojisinde ise östradiol, LH, hCG, reninanjyotensin sistemi, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve inflamatuvar mediatörler sorumlu tutulmuştur (1,2)

YÜT’lerini takiben görülen OHSS vakalarının büyük çoğunluğunun, sınıflamadaki çeşitlilik nedeni ile, insidansı değişken olup, değişik çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Daha da ötesi, bu çalışmalar ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler, KS veya IVF sırasında ovaryan stimülasyon gibi değişik klinik durumlarla da ilişkilidir. IVF uygulamalarından önce gonadotropinlerin kullanıldığı çalışmalarda yayınlanmış OHSS insidansı, Schenker ve Weinstein tarafından OHSS’nin hafif formu için % 8,4 ile % 23, orta formu için % 0,005 ile % 7 ve ağır formu için % 0,008 ile % 10 arasında bildirilmiştir. Aynı yazarlar klomifen sitrat kullanılan 8029 siklusta OHSS’nin hafif formunu % 13,5 olarak yayınlarken, orta ve ağır OHSS’yi sporadik olarak tanımlamışlardır. (85)

Papanikolau ve ark. 2006 yılında 2524 siklus ile yaptıkları bir çalışmada, hospitalizasyon gerektiren OHSS insidansını %2.1 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada erken OHSS insidansı %1.2 iken geç OHSS insidansı % 0.9 olarak bildirilmiştir .(86)

DSÖ, OHSS insidansını tüm stimülasyon siklusları için % 0,2-% 1 olarak hesaplamıştır. OHSS’nin temel karakteristik özelliği, artmış vasküler permeabilite ve overde genişleme üçüncü boşluklara serum kaçışıdır. (1,2).

2.7.1. OHSS Tanısı

Klinik öykü ve transvajinal ultrasonografi ile konulmaktadır. Öyküde, hCG uygulanmasını takiben over stimülasyonu öyküsü bulunmaktadır. Toplanan oosit sayısı, tepe serum östradiol konsantrasyonu ve transfer edilen embriyo sayısı OHSS varlığını tahmin etmede kullanılan parametrelerdendir.

OHSS tanısı konulduğunda, hastalık şiddetine göre sınıflandırma yapılmalıdır.

OHSS, hCG enjeksiyonunu takiben ekzojen gonadotropinlerle over stimülasyonunun ardından meydana geldiği için tanı genellikle rahat bir biçimde konulabilmektedir. Ancak, abdominal/pelvik ağrı ile birlikte serbest sıvı birikimi yapan ektopik gebelik, hemorajik kist, rüptüre over kisti ve over torsiyonu da ayrıca tanıda akılda tutulmalıdır. Ancak, bu vakalarda genellikle hemokonsantrasyon yerine hemodilüsyon saptanmaktadır(1,104).

2.7.1.1. Klinik Bulgular

OHSS'nin klinik bulguları, sendromu tanımlayan süreçlerin sonuçlarını içermektedir: genişlemiş over ve artmış intravasküler permeabilite sonucu abdomende sıvı birikimi ve şişkinlik hissi oluşturmaktadır.

Başlangıç: “Erken” dönem OHSS sıklıkla hafif ile orta şiddetli olup, hCG'nin ovulatuvar dozunun uygulanmasından dört ile yedi gün sonrasında ortaya çıkar. “Geç” OHSS ise genellikle, ovulatuvar hCG dozunun uygulanmasından dokuz gün sonra ortaya çıkar. Geç OHSS, gebelik döneminde artan hCG'nin OHSS şiddetini arttırmasından dolayı klinik olarak daha önemlidir. Abdominal distansiyon ve over genişlemesi ve abdominal sıvı birikimine bağlı ağrı erken dönem semptomlarıdır.(1,2)

Hafif OHSS: Hafif OHSS çoklu folliküler ve luteal kistlerle birlikte bilateral over genişlemesi, abdominal distansiyon, hafif bulantı hissi ve daha az sıklıkla kusma ve diare ile karakterizedir. Hafif OHSS'de biyokimyasal incelemede anormallik genellikle görülmez.

Hafif OHSS, gonadotropinlerle IVF uygulanmasını takiben güçlü over yanıtı alınan kadınlarda sıklıkla görülmektedir. Hastalar için spesifik bir bakım genellikle gerekli olmayıp, hastaların gözlemi genellikle yeterlidir.

Orta OHSS: Orta şiddetli OHSS, hafif şiddetli OHSS bulgularına ek, ultrasonografik asit varlığının saptanmasını içermektedir. Overler, en uzun çaplarında 12 cm'ye kadar genişleyebilmektedir. Abdominal rahatsızlık hissi ve gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve diare gibi) hafif OHSS'den genellikle daha sık ve şiddetli görülmektedir. Vücut ağırlığında 3 kg ve daha fazla düzeyde ani bir artış, orta OHSS'nin erken bir bulgusudur.

Laboratuvar incelemelerinde, hipoproteinemi ile birlikte hematokrit düzeyinin %41'den daha üst düzeyde olması ve 15.000/mikroL üstü beyaz küre sayısı görülmektedir (1,2)

Ciddi OHSS: Ciddi OHSS, orta OHSS bulgularına ek olarak, ciddi abdominal ağrı ile birlikte asitin klinik bulguları ve bazı hastalarda bu bulgularla birlikte plevral effüzyon görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Ciddi OHSS'li hastalarda 5 ila 10 gün içerisinde 15 ila 20 kg alımı görülmekle birlikte ilerleyici lökositoz da bulunmaktadır. Assit ve plevral effüzyon akciğer fonksiyonunu kısıtlayarak hipoksiye de yol açabilmektedirler(1,2).

Hipovolemi, oligüri veya anüri ve inatçı bulantı ve/veya kusma sıklıkla hastalarda görülmektedir. Kreatinin düzeyleri 1.6 mg/dL üstüdür. Azalmış karaciğer perfüzyonu, karaciğer fonksiyonlarını etkilemektedir. Pıhtılaşmayı önleyici faktörlerin eksikliği ilk sırada görülürken, ayrıca transaminazlarda da artış gözlenmektedir(142). Diğer laboratuvar bulguları ise, hematokritin %55 üstü olması, WBC'nin 25.000/mikroL üstü olması ve elektrolit imbalansıdır (hiponatremi, hiperkalemi). Hemokonsantrasyon, tromboemboli riskini arttırmaktadır.(1,101)

Yirmi OHSS vakasının irdelendiği bir çalışmada, hastaların intraabdominal basıncı ölçülmüş ve orta düzeyde OHSS vakalarında dahi intraabdominal basıncın arttığı gösterilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, Grossman ve ark. OHSS'ye sekonder abdominal kompartman sendromu gibi yaklaşılması gerektiğini öne sürmüşlerdir(102).

Kritik OHSS: Kritik OHSS'de vital organ ve sistem fonksiyonları ciddi biçimde bozulmuştur. Anüri ile birlikte akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, solunum yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (arter ve venöz tromboz) ölüme yol açabilir. Plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon ile birlikte masif hidrotoraks

oluşturmaktadır. Sepsis ve akut respiratuar distress sendromu, klinik tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Ciddi/Kritik OHSS'li 209 hastanın irdelendiği bir çalışmada, hastaların 8'inde (%4) pnömoni, 4'ünde (%2) ARDS ve dördünde (%2) pulmoner tromboemboli saptanmıştır(101,103).

2.7.2. OHSS Patofizyolojisi

Spontan ovulasyon döngüsünde, hipotalamik-hipofiz-over feedback mekanizması, follikülleri, kısıtlı sayıda erken antral follikülle sınırlamıştır; bunu döngü ortasında LH pikine yanıt olarak, ovüle olan tek bir dominant folliküle dönüşüm takip etmektedir. OHSS, normal menstrüel siklusteki bu feedback ile oluşturulan bu dengenin, ekzojen gonadotropinlerin kişiye uygulanması ile bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.

OHSS, fizyolojik bir sürecin aşırılığı olarak tasvir edilebilir. OHSS patofizyolojisindeki basamaklar Şekil 1'de gösterilmiştir.

OHSS aşağıda belirtilen durumlarda meydana gelebilir.(1,2)

1. Gonadotropinlere karşı oluşan aşırı overyan yanıt ve over stimülasyonu. Bu durum, yüksek serum östradiol konsantrasyonu, çoklu follikül gelişimi ve stimülasyon sonucu meydana gelen over genişlemesi ile tanımlanmaktadır.
2. Oosit matürasyonunun son basamaklarını tetiklemek için ekzojen hCG kullanım.
3. Granüloza/luteal hücrelerden üretilen ve salınan vazoaktif maddeler
4. Renin prorenin gibi vazoaktif maddelerin, reseptörlerine bağlanması ve bağlanmayı takiben artmış vasküler permeabiliteye yol açan aşağı yönlü sinyal aktivasyonu
5. Over stimülasyonunu takiben gebelik durumu. Bu durumda plasentadan artmış hCG sekresyonu, overden artmış VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) sekresyonunu aktifleyebilmektedir
6. Pigment epitelyum büyüme faktörü (PEDF) (1,2,84,85)

OHSS patogenezinde esas rolü oynayan, ekzojen hCG uygulanmasıdır. Gonadotropin stimülasyonuna verilen over yanıtı derecesinden bağımsız olarak, OHSS ovulatuvar hCG dozu uygulanmadığı durumlarda meydana gelmemektedir. Ekzojen hCG granüloza hücrelerinin masif luteinizasyonunu indükleyerek VEGF gibi artmış vasküler permeabiliteye yol açan vazoaktif maddelerin üretimine yol açmaktadır.

Bu tip masif luteinizasyon, hCG dışında (örn. Gonadotropin- salıcı hormon- GnRH- agonistleri) oosit matürasyonunu sağlamak için kullanılan ilaçlarla elde edilen bu matürasyonun son basamaklarında görülmemektedir. hCG'nin etkisi, onun biyolojik aktivitesiyle ilişkilidir. hCG'nin biyolojik aktivitesi, endojen LH (Luteinizan Hormon)'nin 6 ila 7 katına kadar çıkmaktadır. Bunun nedeni ise hCG'nin daha uzun yarılanma ömrüne sahip olmasıdır

OHSS patogenezinde rol oynayan diğer bir etken, VEGF'dir. hCG uygulanmasını takiben, artmış vasküler permeabilitenin nedeni olarak birkaç madde gösterilmiş olsa da, ana rolü VEGF'nin üstlendiği düşünülmektedir. VEGF, proliferasyon ve anjiyogenezisi indükleyen endotel hücrelerine direkt etki eden heparin-bağlayan protein ailesinin bir üyesidir. VEGF mRNA ve proteini, ovülasyon sonrası ve geç follikül gelişme fazında granüloza ve teka hücreleri tarafından üretilmektedir. Ciddi OHSS'li hastaların assit sıvılarında yapılan çalışmalarda, VEGF'nin temel kapiller permeabiliteyi sağlayan madde olduğu gösterilmiştir.

Serum VEGF konsantrasyon ile hem OHSS gelişim riski hem de ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermektedir. İnsanlarda, hCG uygulanmasını takiben granuloza-lutein hücrelerinde VEGF reseptör 2'nin (VEGFR-2) varlığı kanıtlanmıştır. Artmış kapiller permabilite ve assit sıklıkla over ve abdomende sınırlıdır. Ayrıca, yüksek serbest VEGF düzeylerine rağmen OHSS'si olmayan ve oosit donasyonu sonrası gebe kalan hastalar da literatürde gösterilmiştir.

OHSS bazen, ovülasyon indüksiyonu ve IVF dışında bir nedenle meydana gelmektedir. Bu vakalarda, OHSS, aşırı endojen gonadotropin (hCG) veya gonadotropin-benzeri moleküllerin (tiroid stimulan hormon-TSH) üretimi veya endojen gonadotropinlere karşı artmış sensitivite (FSH reseptöründe mutasyonlar) nedeniyle meydana gelmektedir. Daha nadiren, ciddi OHSS formları, ekzojen gonadotropin üretimi olmaksızın da görülebilmektedir. İmmün sistemin en önemli komponenti olan sitokinler

hücreler arası iletişimi makrofaj ve overin granuloza hücrelerinden salgılanır. İnterlökin-1 (IL1) vasküler geçirgenlik dahil birçok proinflamatuvar olaylarda rol oynar ve HCG ile artış olduğu görülmüş. İnterlökin (IL6)hepatositlerde izole edilmiş büyüme faktörü olan folikül oluşumunda vasküler ağın oluşumunda ve embriyo implantasyonunda desidual vasküler ağın oluşumunda rol onar OHSS olan hastaların asitlerinde tümör nekrotizan faktör (TNF- α), IL1, IL6, IL8 yüksek saptanmıştır. Tümör nekrotizan faktör (TNF- α), IL6, IL8 sinerjistik etkiyle artış olduğu düşünülmektedir.

Başlangıçta doku hasarını sınırlandırıcı lokal koagülasyon, aşırı proinflamatuvar sitokin salınımı ile patolojik inflamatuvar bir hastalığa dönüşür. Kontrol edilemeyen immün yanıt infeksiyöz olmayan damar geçirgenliğinde artış, distribütif şok, hipoperfüzyon ve doku oksijenasyonunun bozulması ile sonuçlanır.

Son birkaç yılda PEDF, OHSS patofizyolojisinin yeni bir aracı olarak ortaya çıkmıştır. Granüloza hücrelerinden salgılandığı bilinene PEDF, nörotrofik ve immün modüle edici özelliklere sahip doğal bir anjiyogenez inhibitörü olan glikoproteindir. PEDF, güçlü proanjiyojenik faktörlerin uyarıcı aktivitesini inhibe eder ve VEGF etkisini inhibe edebilir. HCG PEDF salınımı inhibe ederek VEGF artmasıyla OHSS ilişkilendirilmiştir.2016 yılında yapılan çalışmada farelere enjekte edilen PEDF IL6 ekspresyonunu azaltarak OHSS semptomlarının gerilediği gösterilmiş. PEDF hem VEGF üzerinden etki eder.(1,2,86,87)

FSH Reseptör Geninde Mutasyon: Gebelik sırasında ciddi, rekürren, spontan OHSS çok sayıda vakada raporlanmıştır. Bu vakalarda, OHSS, FSH reseptörünün serpentin bölgesinde meydana gelen bir mutasyon sonucu saptanmıştır. Bu mutasyon, ligand spesifitesinde genişlemeye, sonuç olarak da endojen hCG stimülasyonuna yol açmaktadır. Gebelik sırasında FSH reseptörünün devamlı stimülasyonu, aşırı sayıda follikül seçilimi ve eşlik eden over hiperstimülasyonuna yol açmaktadır(89).

Foliküler Büyümede Rol Alan Diğer Genlerde Mutasyonlar: Tek nükleoid polimorfizminin (SNPs) OHSS riski ile korele olduğu gösterilmiştir(90).

Anormal Yüksek hCG Düzeyleri: OHSS'nin anormal yüksek endojen hCG düzeylerinin bir sonucu olarak görüldüğü klinik durumlar, molar gebelikler veya diandrik/diginik triploidlerdir(91).

Anormal Yüksek TSH Düzeyleri: Gonadotropinlerle moleküler yapısının benzerliği nedeniyle, yüksek TSH konsantrasyonlarında (hipotiroidide yüksek TSH düzeyleri gibi), FSH reseptörleri TSH ile uyarılır ve gebelikte hiperstimülasyon görülmektedir(92).

2.7.3. Risk Faktörleri

OHSS'nin iyi tanımlanmış risk faktörleri aşağıda irdelenmiştir.

- Daha önceden geçirilmiş OHSS atağı(94)
- Polikistik Ovaryan Sendromu (PCOS): Literatürdeki bir araştırmada 128 OHSS'li kadının %38'inde PCOS saptanmıştır. 10 çalışmanın irdelendiği bir meta analizde PCOS'lu kadınların, OHSS riski açısından diğer infertilite tanıılı kadınlara göre 6.8 kat daha riskli olduğu gösterilmiştir(95).
- Agrawal ve ark. (1998) PKO/PKOS'lu kadınların, normal overlere sahip olan kadınlara göre, IVF sikluslarında daha yüksek serum VEGF konsantrasyonlarına sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Ayrıca, PKO'lu kadınların hipertekotik stromalarında artmış VEGF mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Ovaryan stromal vaskülarite artışının altında yatan patofizyolojik olay, VEGF ekspresyonunun artması olabilir. Tüm bu bulgular, PKOS'lu kadınların OHSS için artmış bir risk teşkil ettiğini ortaya koymaktadır (96).
- Bazal Serum Anti-Müllerian Hormon konsantrasyonunun >3.3 ng/ml ve antral follikül sayısı (AFC)>8 olması AMH, granüloza hücrelerinde üretilen bir folliküler sıvı komponentidir. Puberte ve ilk menstrual siklusun başlaması ile AMH seviyeleri progresif bir şekilde azalmaya başlar ve menapozda saptanamayacak düzeye gelir. Preantral ve erken antral folliküllerden salgılanan AMH, ovaryan aktivite ve folliküler steroidogenezi düzenlemektedir. AMH, aynı zamanda oosit fonksiyonunda etkisi olan intrafolliküler androjen-östrojen oranı üzerinde de rol oynamaktadır. Yakın zamanda, serum AMH seviyelerinin, IVF siklusu sürecinde ovaryan rezerv ve ovaryan cevap ile yakın ilişki içerisinde olduğu bildirilmiştir. Serum AMH seviyeleri, bazal serum FSH seviyeleri, inhibin B ve antral follikül sayısı gibi bilinen diğer ovaryan rezerv markerlarına göre ovaryan yaşlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. İlginç olan AMH'nın serumda

artmış seviyelerinin KOH öncesi OHSS ile ilişkili olduğudur.(20,22) La Marka ve ar., (2007) yaptıkları bir çalışmada IVF siklusuna dahil edilen hastaların KOH öncesi AMH seviyelerine bakıldığında kötü cevap veren hastalarda AMH'nin daha düşük, OHSS için artmış riske sahip hastalarda ise daha yüksek olduğu izlenmiştir (97). Bu bağlamda, AMH, OHSS'nin öngörülmesinde kullanışlı bir belirteç olabilmektedir. AFS, ovaryan cevabın doğrudan kantitatif belirleyicisidir. AFS'nın zamanla giderek azalması onu ovaryan cevap ve ovaryan volümün en kullanışlı klinik belirleyicisi yapmaktadır. Erken folliküler faz AFS, eksojen FSH ovaryan rezerv test ve klomifen sitrat challenge test gibi kendisinden daha iyi ya da en azından eş değeri olan karmaşık hormonal testlerin yanında hala YÜT'de ovaryan cevabı değerlendirmede prediktif bir değere sahiptir (98),

- Enskog ve ark., overlerde, OHSS'de meydana gelen patofizyolojik değişikliklerden dolayı immünomodülatör sitokinlere artmış inflamatuvar cevap nedeniyle immünolojik sensitif hastaların OHSS riski taşıyabileceğini düşünmüşlerdir. Yazarlar 18 ağır OHSS'li hastanın allerji prevalansında anlamlı artış bulmuş ve bu gözlemin daha büyük bir çalışmada değerlendirilmesini önermişlerdir (99).
 - Follikül sayısı (risk, çapı 10 mm'den yüksek olan follikül sayısının 20'den fazla olması ile artmaktadır.)
 - Yüksek (veya hızlı biçimde artan) serum östradiol konsantrasyonu. Bir vaka raporunda, preovulatuvar serum östradiol konsantrasyonu >3500 pg/ml olan kadınlardaki OHSS insidansı %1.5 olarak saptanırken, >6000 pg/ml olan kadınlarda insidans %38 olarak belirtilmiştir.
 - IVF siklusünden alınan oosit sayısı (risk oosit sayısı ile artmaktadır)
 - Luteal faz desteği için progesteron yerine hCG uygulanması
 - Gebelik durumu; geç OHSS riskini arttırmasına ek olarak aynı zamanda OHSS süresi ve ciddiyetini de arttırır (devamlı endojen hCG stimülasyonuna bağlı olarak)
 - Yaşın küçük olması ve düşük vücut ağırlığının da OHSS ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, her ikisi de iyi bir risk belirteci değildir.

- İnhibin A ve İnhibin B, granüloza hücrelerinden FSH uyarısı ile salınır ve negatif feedback ile FSH sekresyonunu düzenlerler. İnhibin B küçük antral folliküllerden salınmasına rağmen İnhibin A korpus luteum ve dominant follikül tarafından üretilmektedir. Repodüktif yaştaki kadınlarda periferik kanda inhibin konsantrasyonlarının ölçümü, İnhibin B konsantrasyonunun, FSH'nın siklus içerisinde pik yaptığı günden bir sonraki gün pik yaptığını ve luteal faz boyunca azalan konsantrasyonun ardından, ikinci bir kısa, fakat daha belirgin zirve değerine ise mid siklus Gn pikinden 2 gün sonra ulaştığını ortaya koymuştur. Siklus içerisinde İnhibin A 25 konsantrasyonu ise, erken folliküler faz süresince düşük konsantrasyonda seyredip, LH pik günü küçük bir artış ardından tekrar bir azalma ile midluteal faz süresince maksimum konsantrasyona çıkma şeklinde değişik bir patern göstermektedir. Tüm bunlar, İnhibin B'nin erken folliküler fazda FSH sekresyonu inhibisyonu rolü üstlenen, çoğunlukla bir erken folliküler faz hormonu iken İnhibin A'nın daha çok luteal faz hormonu olduğunu göstermektedir.

Hem İnhibin A hem de İnhibin B seviyeleri, FSH stimülasyonu süresince belirgin olarak artmaktadır. Ek olarak, ovaryan stimülasyon süresince İnhibin konsantrasyonları, IVF sonuçları ile ilişkili olabilmektedir.

Hem İnhibin A hem de İnhibin B konsantrasyonları, hem folliküler seçilme, hem de OHSS'nin öngörülmesi ve monitörizasyonunda kullanışlı belirteçler gibi görünmektedir. Ensgog ve ark. 428 IVF siklusu ile yaptıkları bir çalışmada İnhibin A ve İnhibin B konsantrasyonlarının OHSS gelişen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde oldukları, hem OHSS grubunda hem de kontrol grubunda toplam follikül sayısı ile korele bir artış gösterdikleri ortaya konulmuştur (99).

- İnsanlarda overler, normal menstrual siklusa LH dalgalanması sürecinde yaklaşık 3 gün dolaşıma prorenin salgılamaktadırlar. Siklusun ortasında, prorenin seviyeleri yaklaşık olarak iki katı artmaktadır. Bu proreninin kaynağı, overdeki matür folliküller gibi görünmektedir. Ovaryan folliküler sıvı, plazma seviyesine göre 100 kat daha fazla prorenin içermektedir. Ovaryan hiperstimülasyon uygulanan kadınlarda,

ovulasyon anında, plazma prorenin miktarı, matür over folliküllerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Plazma prorenin miktarı, luteal faz boyunca aynen devam etmekte ve mensturasyona yaklaştıkça, progesteron ile paralel bir şekilde azalmaktadır Tüm bu değişiklikler, böbrek varlığına bağımlı değildir çünkü bilateral nefrektomi yapılanlarda da aynı değişiklikler gözlenmiştir.(1,2)

- Ovaryan prorenin salgılanması Gn'ler tarafından düzenlenir. LH pikinden yaklaşık 8 saat sonra prorenin en yüksek düzeye ulaşır. Ayrıca, konsepsiyon ve takiben kanda hCG düzeyleri oluştuktan sonra plazma prorenin seviyeleri artmaktadır. Prorenindeki artış, overleri olmayan ve donör yumurtası ile gebe kalan ve dışarıdan steroid hormon verilen kadınlarda meydana gelmemektedir ki bu da proreninin over tarafından salgılandığını göstermektedir.(1,2)
- Hem Gn'ler ile stimüle hem de normal siklusa sahip kadınların folliküler sıvılarında, kan seviyelerine göre renin miktarı daha fazla bulunmuştur, bu da renin için lokal ovaryan üretimi desteklemektedir. Gn ile stimüle edilenlerde, ovulasyondan hemen önce folliküler sıvıda hem prorenin hem de renin miktarı, plazmaya göre 10-12 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular, Gn'lerin overlerde renin üretiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.(1,2,100)

2.7.4. OHSS Komplikasyonları

OHSS'nin diğer komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

- Over Torsiyonu: Over hacminin arttığı her durumda, over torsiyonu riski de ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyon, over genişlemesi, abdominal ağrı, bulantı, kusma, hipotansiyon, ilerleyici lökositoz ve anemi ile karakterizedir. Over torsiyonu cerrahi düzeltme gerektirebilen bir komplikasyondur(104).
- Tromboemboli: Tromboembolik olaylar görece daha nadir ortaya çıksa da, çoğu vaka ciddidir ve acil müdahale gerektirmektedir. Trombozlar sıklıkla venöz (%75) olabileceği gibi arteriyal de olabilmektedir (%25). Bu olayların görülmesi sadece hemokonsantrasyonla değil, aynı zamanda artmış serum östrojen

konsantrasyonları ile ilişkili olan hiperkoagülasyon ile de bağlantılıdır. Bir vaka raporunda, yüksek Faktör V, platelet, fibrinojen, profibrinolizin, fibrinolitik inhibitörleri düzeyleri ve artmış tromboplastin üretiminin de OHSS'li bir kadında gözlemlendiği bildirilmiştir(1,101).

OHSS'nin tromboembolik komplikasyonlarının, internal jugular, subklavyan, aksiller ve mezenterik damarlarda saptandığı bildirilmiştir. IVF sonrası 7-10 hf gestasyondaki 5 kişide saptanan internal juguler ven trombozu vakaları irdelendiğinde, iki kadında OHSS'den ziyade altta yatan trombofili olduğu, üç vakada da ciddi OHSS tanısı konulduğu gösterilmiştir.

Tromboembolik komplikasyonların nadir görülmesinden ancak morbidite ve mortalitesi yüksek olmasından dolayı, over stimülasyonu planlanan kadınlarda trombofilinin rutin taranması önerilmemektedir (105).

2.7.5. OHSS'den Korunma Stratejileri

OHSS'den korunmak için ilk basamak, her bir birey için olası riskleri tanımlamak ve uygun stratejiler ile hastaları OHSS'den korumaktır.

- OHSS için risk faktörlerini tanımak (Daha önce geçirilen OHSS atağı veya gonadotropinlere aşırı yanıt vb.)
- Over stimülasyonu için kullanılan ilaçlara aşırı maruziyeti tanımlamak ve engellemek.
- Yardımcı üreme için kişiselleştirilmiş over stimülasyonu rejimleri kullanımı (Tedavi hedefini tutturabilmek için gonadotropinleri minimal doz ve süre ile kullanmak). Bu bağlamda benzer canlı doğum oranı ile antagonist siklusları agonist protokollerine göre anlamlı daha az OHSS riski oluşur.
- OHSS riski gelişimi belirteçleri ortaya çıktığında tedaviyi düzenlemek
 - Serum östradiol konsantrasyonu > 3500 pg/mL
 - 10 mm üstü çapında 20'den fazla follikül gelişimi

- Son oosit matürasyonu için kullanılan standart doz hCG'ye karşı bir alternatif (düşük doz hCG veya GnRH agonisti kullanmak)(1,2).

2.7.5.1. Gonadotropinlere Maruziyetin Azaltılması

Erken folliküler faz süresince gelişen, endojen doğal FSH supresyonundaki azalma, antagonistler ile ovaryan stimülasyonda, azaltılmış bir eksojen FSH dozu gerektirmektedir. OHSS için riskli görülen hastalarda FSH başlangıç dozları ya da toplam uygulama süreleri azaltılabilir. Gonadotropin tedavisine cevabın bireyselleştirilmesinde kısmen geniş bir varyasyon olması nedeniyle FSH tedavi süreleri 150 ıu gibi düşük başlangıç dozları kullanmak toplam dozu ve stimülasyon süresini azaltacaktır.(63) Gonadotropinlere maruziyetin azaltılması, mild stimülasyon protokolü kullanılarak doğal siklus ve mild protokollerde, erken girişimde bulunulmasına rağmen, geç siklusta endojen gonadotropin supresyonu için GnRH antagonistlerin tercih edilmesi ile mild stimülasyon için klinik sonuçlarda ki gelişmeler OHSS riski olan hastalarda klasik tedaviden daha uygun olduğundan tercih edilebilir. (63).

1980 yılının sonunda GnRH agonistlerinin Gn tedavisine eklenmesi ile OHSS insidansında büyük bir artış meydana gelmiştir. Bunun açıklaması, endojen Gn'lerin tedavi öncesi bloke edilmesi ile yeterli ovaryan stimülasyon için eksojen Gn dozlarının artırılması ihtiyacı olabilir. Flare etkinin olmaması, ovaryan kist oluşma riskinin düşük olması, daha kısa tedavi süresi ve azalmış FSH miktarı, GnRH antagonistlerinin avantajlarıdır. GnRH agonist ve antagonist tedavi protokollerini karşılaştıran çok sayıda çalışma ve meta-analiz vardır. 2001 yılında yayınlanmış olan Cochrane derlemesinde o dönem yeni uygulanan fiks GnRH antagonist protokol ile standart GnRH agonist long protokol karşılaştırılmış, şiddetli OHSS insidansında anlamlı düşüş saptanmış olmakla birlikte antagonist protokolde daha düşük gebelik oranları bildirilmiştir. (85) Bu derlemenin 2006 yılındaki güncellemesinde 27 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve benzer şekilde antagonist kullanımı ile OHSS insidansında azalma olduğu ancak gebelik oranlarının agonistle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır.(104)2011 yılında GnRH antagonist ve agonist protokollerinin karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde ise iki protokol arasında canlı doğum ve

devam eden gebelik oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bu meta-analizin 2016 yılında güncellenmiş derlemesinde 73 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve canlı doğum oranları arasında fark saptanmamıştır.(106) Öte yandan her şiddette OHSS insidansının GnRH antagonist protokollerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak kötü over yanıtı nedeniyle siklus iptalinin GnRH antagonist alan olgularda agonist alanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Xiao JS ve ark.nın beklenen normoresponder hastalarda standart long agonist ve antagonist protokollerin karşılaştırıldığı 23 RKÇ dahil edildiği sistematik bir derlemede antagonist sikluslarda OHSS insidansının anlamlı şekilde düşük olduğu ancak devam eden gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark olmadığı saptanmıştır.(107)

2.7.5.2. hCG Kaçınmak veya Doz Azaltılması

hCG granuloza hücrelerinde artmış VEGF ekspresyonu ile artmış vasküler permeabilite ve artmış sıvı geçişine neden olmaktadır. KOH'ta endojen LH yerine oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla bolus hCG kullanılmaktadır. Piyasada hCG'nin üriner ve rekombinant preparatları mevcuttur. Yakın zamanda yayınlanan rekombinant ve üriner hCG'nin karşılaştırıldığı bir Cochrane metaanalizinde canlı doğum ve devam eden gebelik oranları açısından iki ajan arasında fark olmadığı bildirilmiştir. hCG'nin yarı ömrünün (günler) endojen LH'dan (saatler) çok daha uzundur. Bu nedenle bolus HCG enjeksiyonu uzun süreli luteotropik etki sonucu çok sayıda korpus luteum oluşumuyla birlikte OHSS gelişimine yol açabilir. r-LH'nın üriner hCG ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tek doz rLH'nın (15.000-30.000 IU) final oosit maturasyonunu sağlamada hCG kadar etkin olduğu, hCG ile karşılaştırıldığında OHSS insidansında anlamlı azalma sağladığını gösterilmiştir. GnRH agonistleri hCG'ye alternatif olan ve giderek popularitesi artan ovulasyon tetikleyici ajanlardır. GnRH agonist, reseptör düzeyinde antagonist ile yer değiştirerek reseptörü uyarır, flareup etki ile gonadotropin salınımını artırır. Bu nedenle GnRH agonistler genellikle antagonist protokollerde ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılır. Ancak GnRH agonist ile salınan gonadotropin miktarı doğal siklusla karşılaştırıldığında daha düşük seviyelerdedir. ABD'de genellikle leuprolid asetat 1-4 mg dozda tek enjeksiyon ya da 12 saat ara ile 2 doz şeklinde kullanılır. 2014 yılındaki bir Cochrane meta-analizinde ovulasyon için GnRH agonistleri ile hCG ile karşılaştırıldığında OHSS insidansında

azalma ile birlikte daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili bulunmuştur. OPU işleminden 35-37 saat öncesinde eş zamanlı olarak standart doz hCG'ye ek olarak GnRH agonist uygulanması 'dual trigger' olarak adlandırılmaktadır. Lin ve ark. tarafından yapılan çalışmada GnRH antagonist protokol uygulanan normoresponder hasta grubunda sadece hCG ile karşılaştırıldığında dual trigger ile ovulasyonun tetiklenmesi implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı bildirilmiştir.(77,78,79)

2.7.5.3. Metformin

İnsülin rezistansına kompanzatuvar hiperinsülineminin, PKOS ile ilişkili olarak ovaryan disfonksiyon ve hiperandrojenemide overdeki gonodotropin duyarlılığını artırdığı ovaryel hiperandrojenizmi azalttığı gonodotropin cevap veren folikül havuzunu daralttığı östrodiyol seviyesinde düşme sağladığı gösterilmiştir. Metformin OHSS riskini azalttığı gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir. Yiqing Wuve yaptığı çalışmalarda IVF için gonadotropin tedavisine başlamadan dört ila beş hafta önce başlayan metformin ön tedavisi OHSS riskini azaltmıştır.

2.7.5.4. Coasting

Coasting, hCG uygulaması öncesinde, E2 seviyeleri plato çizene kadar veya anlamlı şekilde düşene kadar Gn uygulamasına dördüncü gününe kadar ara verilmesidir. Bu esnada hipofizer desensitizasyonla küçük foliküllerin büyüyerek FSH bağımsız hale gelmesi, granüloza hücrelerinin artarak vazoaktif mediatörler salgılaması önlenmiş olunur. Dominant folliküller >16 mm ve E2 >3500 pg/ml ise coasting başlanır. Eğer 4 gün sonunda E2 seviyesinin yeterince düşmemesi üzerine (E2 >6500) 30 dan fazla matür folikül varsa siklus iptali yapılır. Bununla birlikte, coasting, OHSS için risk taşıyan hastalarda, OHSS şiddetini ve riskini azaltmak için ilk basamak müdahale yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yayla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bunu desteklemekte ancak gebelik üzerine etkisi net değildir.(80)

2.7.5.5. Tüm embriyoların dondurulması (Kryoprezervasyon)

Bir diğer alternatif yöntem, OPU'ya kadar IVF'in normal seyrinde devam etmesi, sonrasında hastanın hormonal seviyelerinin normal olduğu günde çözülen embriyoların implante edilmesidir. Bu yöntem ile hCG uygulaması ile ilişkili olan erken OHSS'nin meydana gelme ihtimali devam etmesine rağmen, gebeliğe bağlı endojen hCG'nin artışına sekonder, erken OHSS'nin alevlenmesi veya geç OHSS oluşması ve hastalığın daha ciddi olan bu formları önlenemez. Siklus esnasında, hCG günü progesteron (P) yükselmesinin getirdiği olumsuzluklar, implantasyon penceresinde kayma nedeniyle implantasyon ve gebelik oranlarında azalma öne sürülmüştür. Prematür P yüksekliği saptanan olgularda, taze transfer yapmadan embriyoları dondurmak ve transferi ileri bir tarihe ertelemek, gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmaktadır. Dondurulmuş embriyo transferi sikluslarının, çeşitli nedenler ile daha optimal uterin mikroçevre ve reseptivite sağlamalarından yola çıkarak, taze sikluslara göre daha yüksek gebelik oranları sunduğu ileri sürülmüştür. Bu konu hakkında güncel bir meta-analizin sonucuna göre de, DET siklusları ile klinik ve devam eden gebelikler, taze sikluslara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yapılan geniş gözlemsel çalışmalar ile, YÜT gebeliklerinin doğal gebeliklere oranla düşük doğum ağırlığı (LBW), SGA bebek, preterm doğum (PTD) ve perinatal mortalite anlamında daha riskli olduğu ortaya konmuştur. Yapılan retrospektif geniş bir İskandinav kohort çalışmasında, toplamda 6647 DET sonrası tekil canlı doğum, 42.242 taze siklus ve 288.542 doğal konsepsyon bebekleri ile karşılaştırılmış, sonuç olarak DET grubunda, taze sikluslara göre daha az LBW, PTD ve SGA prevalansı ortaya konulmuştur. Ancak, postterm gebelik, LGA ve makrozomi daha fazla saptanmıştır. Doğal konsepsiyon bebeklere göre, LBW, SGA ve LGA için risk DET ile daha fazla saptanmıştır. Bir diğer geniş kohort çalışmada toplam 277.042 tekil canlı doğum değerlendirilmiş; DET ile daha az PTD, LBW ve SGA saptanmıştır. Ancak, DET sonucu doğan bebeklerde LGA prevalansı yüksek bulunmuş, bunun yanında plasenta akreata ve gebelik hipertansiyonunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

IVF sürecinde OHSS'nin önlenmesinde kriopreservasyonun gerçek değeri, yardımcı bir yöntem gibi olan diğer, daha efektif kurtarma tekniklerinin desteğinden ziyade tek başına bir seçenek olabilmesidir (110).

CABERGOLİN: Opu işleminden sonra VEGF üretimini inhibe eden dopamin agonist olan cabergolin OHSS oranlarını azaltmaktadır. Tercihen 0.5 mg 7-8 gün kullanılmasıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle orta OHSS etkili olmuştur. Cabergolin uzun süreli kullanımında kalp kapak hastalığı problemleri ortaya çıkabilir.(111,112).

KALSİYUM GLUKONAT : OPU sonrasında ilk 3 gün kullanılması OHSS önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması cAMP azalttığı renin anjiotensin VEGF artışını önler. Tercihen 200ml salin içine %10 kalsiyum glukonat infüzyon şeklinde kullanılmadır.(1,2)

Albumin ve Hydroxyethyl starch : OHSS'nin önlenmesi için intravenöz albümin veya diğer hacim genişleticilerin rutin kullanımını önermiyoruz. Profilaktik intravenöz sıvıların potansiyel etki mekanizması, plazma onkotik basıncını arttırmak, intravasküler hacmi korumak ve OHSS'nin gelişiminde rol oynayan mediatörleri (örn. VEGF) bağlanmak ve bunları inaktive etmektir. Plaseboya karşı insan intravenöz albüminin Venetis ve ark yaptığı çalışmada, albümin ile ciddi OHSS insidansında sadece bir sınırdan istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı.

Volüm genişletici olarak kullanılan HES şiddetli OHSS gelişimini plasebo göre azalttığı gösterilmiş ancak güvenilirliği tartışmalıdır.(112)

2.7.6. Tedavi Yönetimi

OHSS spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Kist rüptürü sonucu intraperitoneal kanama gelişmesi veya over torsiyonu olması durumunda over korunarak cerrahi müdahale yapılabilir. Gebelikle birliktelik gösteren OHSS’de terapötik abortus hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu nedenle komplikasyonların tedavi edilmesi ve organ fonksiyonlarını koruyucu tedavi yaklaşımlarının uygulanması önceliklidir. Gebeliğin oluşmadığı durumlarda OHSS kliniği 10-14 günde geriler.

2.7.6.1. Hafif OHSS

Vakalar usg ve kan parametleri değerlendirildikten hastaya ayaktan konservatif 2-3 günlük periyotlarla takip edilebilir. Hastaya oligoüri, şişkinlik, nefes almada zorluk, ani kilo alımı, over torsiyon belirtileri gibi acil durumlar yönünden uyarılmalıdır.

Hastaya ağır fiziksel aktivitelerden kaçınması ve sıvı tüketimi hakkında bahsedilmelidir. Luteal destek amaçlı progesteron tercih edilmelidir. Gebelik olması durumunda hastalık tablosunun ağırlaşabileceği bahsedilmelidir. (1,2)

2.7.6.2. Orta OHSS

Günlük oral alım 1-2 litre arasında olmalı, aşırı fiziksel aktiviteden kaçınılmalı, mobilizasyon sağlanmalı, aldığı çıkardığı günlük ağırlık takibi, bel çevresi 48 saat arayla TVUSG, CBC, elektrolitler, kreatinin, serum albümin ve KC enzimleri kontrol edilmelidir. Hastaya intravasküler volümü azaltıcı diüretiklerden kaçınılmalıdır. Gebelik durumunda artan endojen, hCG'ye bağlı tablonun ağırlaşacağı göz önüne alınarak yakın takip edilmelidir. Batın içi yaygın asit, ortopne varlığında akciğer muayenesi yapılmalı, parasentez açısından değerlendirilir. Boşaltılacak asit 4 lt üzerine çıkılmamalı, tromboemboli riskine karşına düşük molekül ağırlıklı heparin 20 mg/12 saat, VEGF düzeyinin azaltılması nedeniyle cabergolin 0.5 mg/gün doz başlanabilir.(1,2)

2.7.6.3. Şiddetli ve Kritik OHSS

Hastalarda şiddetli karın ağrısı oligoüri, nefes darlığı, çarpıntı, hipotansiyon, KCFT' de yükselme hızlı kilo alımı, lokositoz>25 000, kreatinin> 1.6 mg/dl hemotokrit > 45 olması durumunda hastaneye yatırılarak takip edilmelidir. Amaç intravasküler yatağı doldurmaya yönelik hidrasyon salin veya ringer laktat, kan tablosunda albümin düşüklüğü mevcut ise albümin infüzyonu yapılmalıdır. Tromboemboli profilaksisi ve cabergolin verilmelidir. Kritik OHSS'de hasta yoğun bakım şartlarında takip ve moniterize edilmeli, günlük hidrotoraks plevral efüzyon şüphesinde göğüs filmi, EKG, sepsis ABY, ARDS ve DİC gelişme riski açısından yakından takip edilmelidir.

OHSS tanılı hastalarda yoğun bakım gereksinimi; böbrek yetersizliği, pulmoner komplikasyonlar (plevral efüzyon, ARDS, pulmoner ödem, pnömoni vb.) ve tromboembolik olaylar (pulmoner emboli, serebral emboli vb.) sonucu gelişir.

OHSS'de klinik (taşipne, dispne, hipotansiyon, batın distansiyonu, plörezi, perikard efüzyonu) ve laboratuvar (lökositoz, Ht yüksekliği, hipokarbi, plazma sitokin

artışı) bulgular göz önüne alındığında infeksiyöz olmayan bir SIRS tablosunun yaşandığı veya yaşanacağı bilinmelidir.

Yoğun bakım gereksinimine kadar gidebilecek sürecin doğru yönetilmesi morbidite ile doğrudan ilişkilidir. OHSS sınıflamasına göre ağır OHSS’de yoğun bakım gereksinimi doğmaktadır. Hastanın hospitalizasyonu ile başlayan bu süreçte ağır OHSS tablosunun oluşumunun engellenebilmesi renal, pulmoner, hematolojik sistem fonksiyonlarının doğru zamanda ve doğru şekilde desteklenebilmesi ile mümkün olabilir.

Renal korunma: OHSS hastalarında oluşan kapiller geçirgenlik artışı, görece hipovolemiye neden olarak böbrek perfüzyonunu bozar. İntravasküler hipovolemiye bağlı oluşan hemokonsantrasyon ve hiperkoagülabilité tubullerde mikrotrombüslere neden olarak akut renal yetmezlik ile sonuçlanabilir. Ayrıca intraabdominal basıncı artıran asit oluşumu da renal perfüzyonu bozarak akut renal yetmezliğe neden olabilir. (1,2,111)

Renal perfüzyonun korunmasında en etkin yöntemler; sıvı tedavisi ve optimal kan basıncının sağlanmasıdır.

Erken sıvı replasmanı : OHSS hastalarında ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg altında ve hematokrit (Ht) değeri %45 üzerinde ise hedefe yönelik erken sıvı tedavisine başlanmalıdır. OHSS tanılı hastalarda hedefe yönelik erken sıvı tedavisinde ilk 3 saat içinde 1000 ml kristalloid veya 300-500 ml kolloid sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hipotansiyon ve hemokonsantrasyon düzeltilemediyse sıvı tedavisi tekrarlanmalı, düzelmesi durumunda idame tedavisi planlanmalıdır.

İdame sıvı tedavisi : Optimum intravasküler volümü sağlamayı ve kapiller kaçıışı engellemeyi amaçlar. Bu nedenle OHSS tanılı hastalar saatlik 1,5 ml/kg/saat bazal sıvı ihtiyaçları kadar kristalloid sıvı almalıdır. Kristalloid sıvının seçiminde sıvının dekstroz içeren sıvılar gibi hipotonik olmaması ve elektrolit dengesinin korunması önemlidir. Hemokrit değeri ve EKG bulguları intravasküler alanın doluluğu hakkında fikir verir. Hastada kullanılacak sıvı tipinin belirlenmesinde ve ne zaman diüretik yapılması gerektiğinin saptanmasında hemokrit değeri ile kolloid onkotik basıncın (KOB) birlikte değerlendirilmesi önemli avantajlar sağlar. KOB olarak ifade edilen bu basınç

hastalarda kullanılacak sıvı tipinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. Dengeli elektrolit içeren ve hipotonik olmayan kristalloid sıvı seçimi, Hct ve KOB değerlerine göre kristalloid/kolloid sıvı kombinasyonlarının uygulanması ve gerektiği zaman diüretik ile destek sağlanması, hem intravasküler alanda yeter miktarda volüm oluşturulmasını sağlar hem de kapiller kaçıışı önler. Seçilebilecek kolloid sıvılar Hydroxyethyl starch (HES), jel ve dekstranlar gibi yapay (20 ml/kg/gün) veya albümin gibi doğal (0,5-1 g/kg/gün) kolloidler olabilir

Albümin intravasküler onkotik basıncın %80'inden sorumludur. OHSS tanılı hastalarda tedavinin başlangıcından itibaren albümin kullanılabilir fakat allerjik reaksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle son yıllarda albümin intravenöz bolus uygulamalar yerine 2-4 g/saat infüzyon olarak uygulanmaktadır. HES solüsyonları amilopektinden formüle edilmiştir ve glukozun lineer bir polimeridir olup, plazma genişletici özellikleri 24-36 saat sürmektedir. Yeni nesil HES solüsyonları ise küçük molekül ağırlıklı ve küçük substitüsyon katsayılıdır ve bu solüsyonların plazma genişletici özellikleri 4-6 saat kadardır. Yüksek ve orta molekül ağırlıklı HES solüsyonlarının faktör VIII ve von Willebrand faktörü düzeyini düşürerek koagülopatilere yol açtığı gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı HES solüsyonlarında koagülopati daha az görülür. Orta ve büyük molekül ağırlıklı HES solüsyonlarının şiddetli sepsis veya septik şokta kullanılmasının renal hasarı arttırdığı öne sürülmüştür. İdame tedavisine rağmen OAB <65mmHg, Ht >%45, idrar miktarı <0,5 ml/kg/saat, laktat >4 mmol/l olması durumunda hastanın yoğun bakımda takibi uygun olur. (111,112)

Parasentez, Kapiller geçirgenlik artışı varlığında yapılan agresif sıvı tedavisi pulmoner ödem gelişmesine ve intraabdominal basınç artışına bağlı abdominal kompartman sendromuna (AKS) neden olabilir. AKS; intraabdominal basıncın 20 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanır ve organ disfonksiyonu nedenidir. OHSS tanılı hastalar asit oluşumu nedeniyle AKS'ye adaydır. OHSS tanılı hastalarda doğru sıvı tedavisi ile birlikte intraabdominal basınç artışı saptandığında parasentez yapılması renal disfonksiyonu önlemede oldukça önemlidir.(101,111)

OHSS'de artmış kapiller geçirgenlik nedeniyle perikardiyal, peritoneal, plevral alanlara ve alveollere sıvı geçişi görülebilir. Pulmoner ödem, ARDS, masif pulmoner

efüzyon, pulmoner emboli gibi komplikasyonlar solunumsal destek ve yoğun bakım takibi gerektirebilir. Geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada Ağır OHSS hastalarında dispne (%92), lobar pnömoni (%2), ARDS (%4) ve pulmoner emboli (%2) gibi pulmoner komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir

Ağır OHSS hastalarının %10 ile %29 arasında plevral efüzyon görülebilmektedir. Klinik olarak dispne, solunum seslerinde azalma; akciğer grafisinde ise efüzyon ve komşuluğunda atelektaziler görülebilmektedir. Plevral efüzyonu olan hastalarda klinik olarak taşipne, dispne varlığında ve lateral dekübit pozisyonunda çekilen akciğer grafisinde 10 mm üzerinde efüzyon sınırı varsa veya radyolojik bulgulara göre 1500 ml üzerinde sıvı birikimi olduğu öngörülüyorsa efüzyonun boşaltılması önerilmektedir.

Plevral efüzyon boşaltılması sırasında oluşabilecek pnömotoraks, hemotoraks, organ laserasyonu ve özellikle damar geçirgenliği bozulmuş olan OHSS hastalarında reekspansiyon pulmoner ödem gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Solunum fizyoterapisi, Plevral effüzyonun boşaltılmasından sonra solunum sıkıntısı devam eden, görüntülemelerde atelektazik alan gözlenen hastalarda solunum fizyoterapisi başlanmalı, gerekirse katta veya yoğun bakım şartlarında non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmalıdır.

ARDS OHSS'nin nadir görülen komplikasyonlarından. Patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte otopsi bulgularına göre salınan VEGF ve sitokinlerin neden olabileceği düşünülmektedir. OHSS tanılı hastalar olası solunum sıkıntısı açısından izlenmeli, dispne, taşipne, oksijen ihtiyacında artma olması halinde yoğun bakım açısından değerlendirilmelidir. Ciddi ARDS hastaları ve NIMV uygulanmasına rağmen klinik iyileşme sağlanamayan hastaların takipleri yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır.

Antitrombotik tedavi, Gebelik için kullanılan yöntemler sonucu oluşan OHSS'ye bağlı tromboemboli literatürde ilk kez 1964 yılında Sterwart ve ark. tarafından tanımlanmış ve hastaların %75'inde ven trombozu, %25'inde arter trombozu olduğu gösterilmiştir.

OHSS’de tromboemboli nedenleri aşağıda sıralanmıştır;

1- Hemokonsantrasyon Ovaryen hiperstimülasyonda üretilen vazoaktif maddeler; kapiller geçirgenlik artışı ve üçüncü boşluklara intravasküler sıvının kaçmasıyla hemokonsantrasyona yol açmaktadır.

2- Venöz staz Büyüyen overler ve gelişen asit, özellikle şiddetli OHSS’li hastalarda alt ekstremitte venöz drenajını yavaşlatmaktadır.

3- Östrojenin koagülasyon sistemi üzerindeki etkisi Yüksek serum E2 düzeyi fibrinojen sentezini artırır ve AT III düzeyini düşürür. vWF, Faktör VII, V, Fibrinojende azalma, aktive protein C rezistansına, protein C, S aktivitesinde azalma olmaktadır.

Tromboemboli açısından risk taşıyan ve yeterli mobilizasyon sağlanamayan OHSS hastalarında kontrendikasyon yoksa erken dönemde profilaktik intermitan pnömotik kompresyon ve antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin, 12 saatte bir subkutan 20 mg veya 12 saatte bir subkutan olarak heparin 5000 birim kullanıyoruz (111,112,113)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve doğum infertilite kliniği'nde 2006-2019 tarihleri arasında, IVF/ICSI-ET için kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanan hastalarda, OHSS insidansını belirlemek için yapılmıştır. Çalışmaya toplamda 3749 IVF tedavisi alan hastadan 62 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, çalışmanın amacı dair bilgi verilmiştir. Çalışma için, Çukurova Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul onayı alınmıştır.

Hastalar hastane sisteminin kullanmış olduğu veri sistemi ENLİL üzerinden tüm OHSS tanılı hastalar tespit edilmiş bunlardan dış merkezde IVF tedavisi alanlar dışlanmıştır. Çalışmaya hastanemizde IVF tedavisi almış olup infertilite şikayeti ile başvuran hastaların öyküleri tam alınmış olan hastalar dahil edildi. Hastaların geçirilmiş veya mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara, alkol kullanımı, menstrual düzenleri, PKOS varlığı, infertilite süresi, öncesinde gebelik elde edilip edilmediği, elde edildi ise nasıl sonuçlandığı, daha önce yardımla üreme tedavisi alıp almadığı, aldı ise nasıl bir tedavi olduğu ve ne şekilde sonuçlandığı, erkek faktörü olup olmadığı, önceki OHSS öyküsü açısından sorgulandı. Boy, vücut ağırlığı, BMI hesaplandı. Menstruasyonun 3. günü FSH, LH, E2, TSH, Prolaktin değerleri bakılmış ve TVUSG ile uterin kavite, endometrium ve AFS'ları değerlendirilmiştir. Erkeğin spermiogram değerleri kaydedildi. OHSS öyküsü olanlar, PKOS ya da TVUSG ile overleri polikistik görülenler, önceki tedavilerinde yüksek doz gonadotropin ihtiyacı olan hastalar tedaviye başlanmadan önce OHSS için yüksek riskli hastalar olarak öngörülmüştür. Hastalar veya eşleri aranarak eksik bilgiler tamamlanmıştır. Hastanemizde AMH dış merkezde çalışılmakta olup sisteme kaydedilmediği için ulaşılamamıştır.

OHSS sınıflamasında Golan ve arkadaşlarının 1989 yılında yapmış olduğu; olguların klinik bulguları, ultrasonografik bulguları ve laboratuvar verilerine dayanan sınıflama kullanıldı. Erken OHSS oosit toplanmasını takiben ilk 9 gün içinde gelişen vakalar, geç OHSS ise oosit toplanmasından 10 gün sonra gelişen vakalar olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Ovulasyon tetikleme günü ≥ 10 mm, ≥ 18 follikülü olanlar ve/veya E2 değeri 3500- 7000 pg/mL arasında olanlar olarak belirlendi.

Tüm hastalara gonadotropinler ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ve tıbbi öyküsüne ve muayanesine uygun olacak şekilde GnRH antagonist ve agonist fleksibl protokol uygulanmış. Buna göre; menstrual siklusun 3. günü rekombinant FSH başlandı. Gonadotropin dozu, hastaların yaşı, BMI, AFS ve daha önce tedavi aldı ise önceki siklustaki Gn ihtiyacı ve OHSS öyküsü olup olmadığı dikkate alınarak hastaya göre belirlenmiş. TVUSG ile AFS takibi ve E2 ölçümleri ile over cevabı izlendi ve Gn doz ayarlaması yapılmış. E2 > 400 pg/mL ve lider follikül ≥ 14 mm olduğunda 0.25 mg Cetorelix sc. enjeksiyon yapılmış, ovulasyon tetikleme gününe kadar GnRH preparatları uygulamasına devam edilmiş. Ovulasyon tetikleme günü ≥ 10 mm ≥ 18 follikülü olanlar ve/veya E2 değerleri 3500- 7000 pg/mL arasında olanlara 0.2 mg Triptorelin ile ovulasyon tetiklemesi yapılmış ve ovulasyon tetikleme günü E2 değerleri kaydedildi. Tetiklemeden 35 saat sonra OPU gerçekleştirildi. OPU akşamından itibaren progesteron suppozituar ve IM formu başlanıldı ve fetal kalp atışının izlenmesinden sonra 8. gestasyonel haftaya kadar devam edildi.

Laboratuarda fertilizasyonu takiben, embriyonun kalitesine göre 2. 3. veya 5. gün embriyo transferi gerçekleştirilmiş. Embriyo transferi yapılan hastalarda iyi kalitedeki fazla embriyolar dondurulmuştur. OPU sonrasında hastalar OHSS belirtileri açısından sorgulanmış: Bulantı, kusma, abdominal distansiyon, gastrointestinal belirti anamnezi veren hastalar USG kontrolü için hastaneye çağırılmış, USG’de asit izlenmeyen ya da minimal sıvı izlenen hastalar hafif OHSS, USG’de belirgin sıvı izlenen hastalar orta derecede OHSS, gözle görülebilen abdominal büyüme, dispne, USG’de masif asiti olan hastalar şiddetli OHSS olarak değerlendirildi. Çalışmaya toplamda 62 hasta dahil edildi. 70 siklusta 61 embriyo transferi gerçekleştirildi. Embriyo transferi yapılan hastalarda, transfer gününden 12 gün sonra total β hCG ölçümü yapıldı. Primer sonuç ölçütü, çalışmaya dahil edilen kadınlarda gelişen OHSS sıklığı, ikincil ölçütler ise, elde edilen toplam oosit sayısı, elde edilen matür oosit sayısı, gebelik oranı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı ve abortus oranlarıdır. Gebelik, pozitif β hCG değeri ile, klinik gebelik ise, 7-8. gestasyonel haftada fetal kalp atışının izlenmesi ile tanımlandı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, 25-75 persentil

frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov-Simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

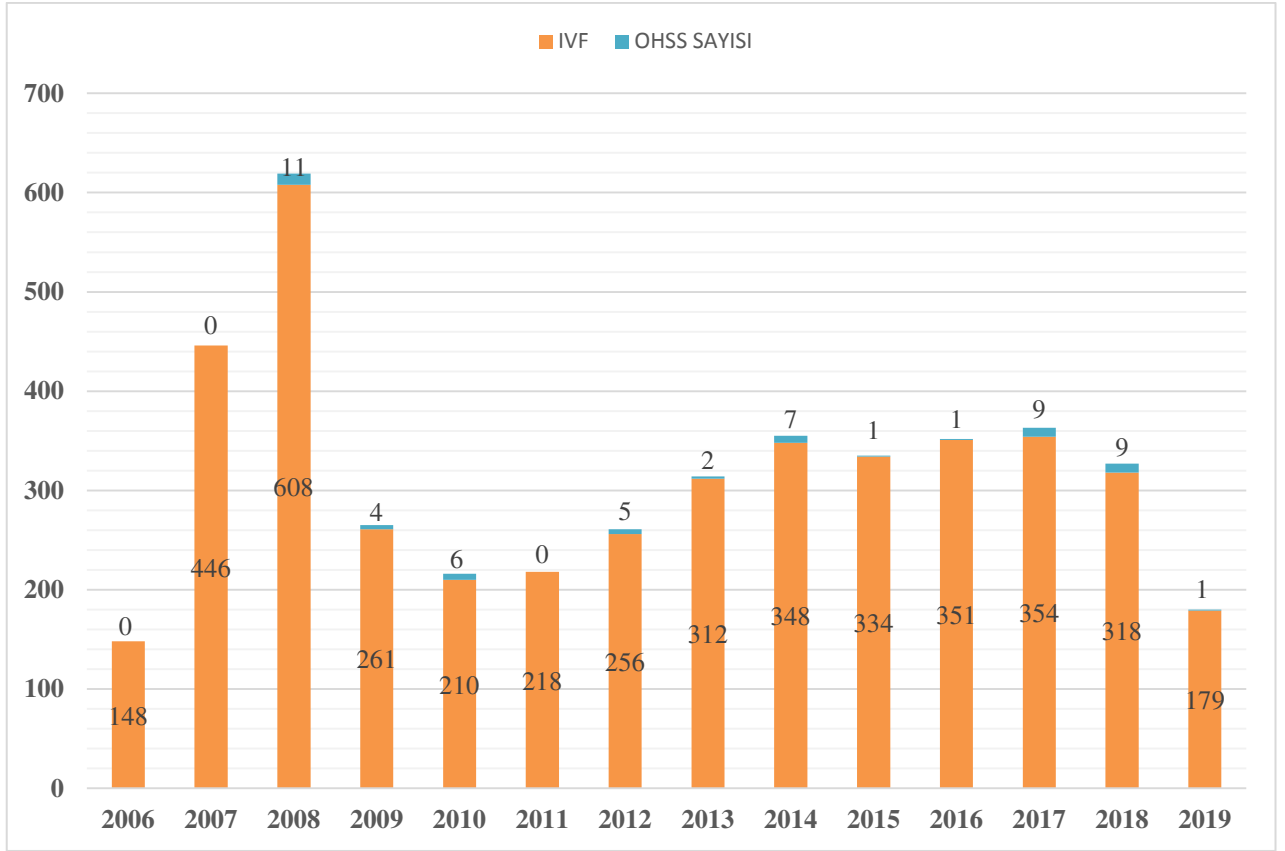
Çalışmaya 62 hasta alınmıştır. Hastaların yıllara göre dağılımı şekildeki gibidir. Şekil 3’de de gösterildiği gibi yıllara göre 62 hastanın 11’ü (%18) 2008 yılında tespit edilmiş iken, yıl bilgisi alınan hastaların en az tanı aldıkları yıllar 2015,2016 ve 2019’dur.

Tablo 2. Hastaların demografik karakteristikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokollerinin özellikleri.

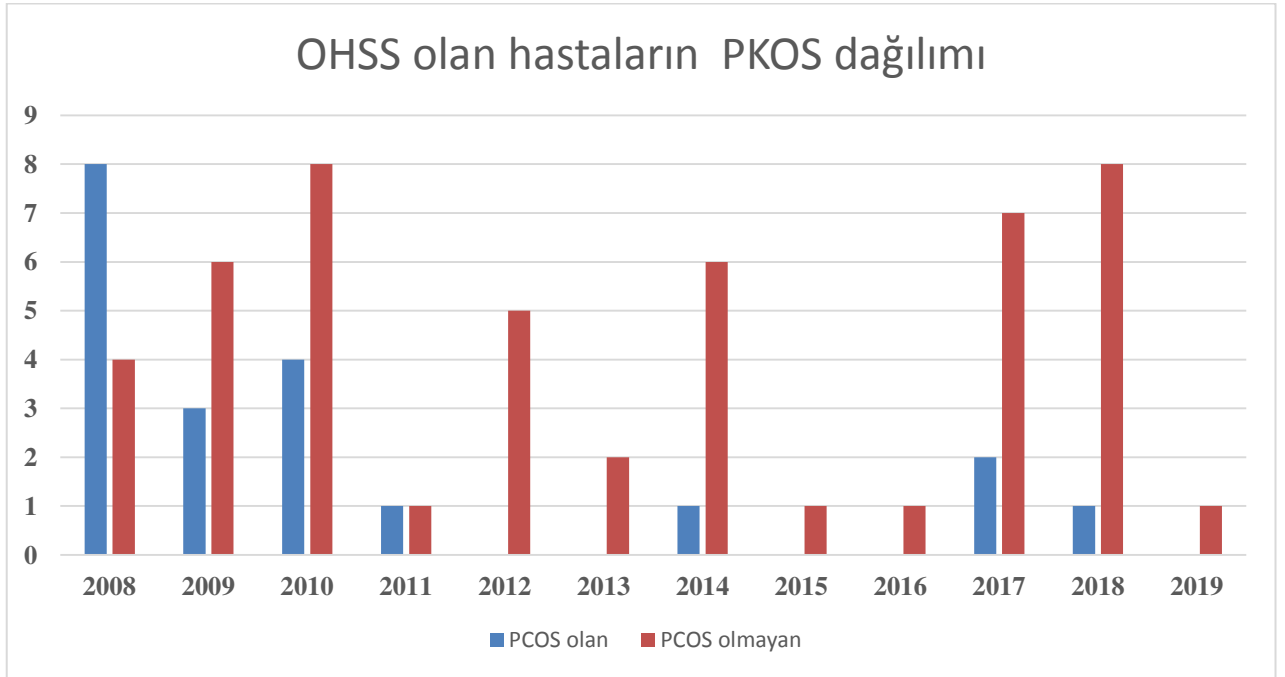
Parametre	OHSS Ortalama±SS Ortanca (min-mak) OHSS Gelişen (n=70)
Yaş	29,20±4,33 29(22-41)
Boy(cm)	160,21±4,85 160(146-170)
Kilo(kg)	65,16±8,45 65(50-80)
BKi	25,41±3,43 25(18-34)
FSH	6,39±1,48 6,1(3,25-9,2)
LH	5,74±3,56 5(1,6-17)
LH/FSH oranı	0,89±2,41
HCG günü E2 düzeyi (pg/ml)	4241±3112 4000(1998-26000)
Günlük gonadotropin dozu (IU)	161,78±35,28 150(75-300)
Total gonadotropin süresi (gün)	10,3±2,57 10(2-20)
HCG günü matür folikül sayısı	20,16±7,72 20(2-37)
Toplanan oosit sayısı	12,83±5,81 12(1-31)

Tablo 3.OHSS risk faktörleri için Odds oranları.

<u>Parametre</u>	OHSS gelişen n (%)
Gebelik	
Yok	27(46,6)
Tekil	31(51,6)
Çoğul	1(1,6)
PCOS Varlığı	
Yok	44(73,3)
Var	16(26,6)
OHSS Öyküsü	
Yok	54(90)
Var	6(10)
E2 değeri	
≤3000	18(30)
>3000	42(70)
LH/FSH oranı	
<2	51(85)
>2	9(15)
Toplanan oosit sayısı	
<20	42(70)
>20	17(30)
BKİ	
0-25	40(6,4)
26-30	22(4,2)
>31	7(2,4)
Yaş	
≤25	19(28,2)
26-30	28(39,4)
31-35	16(22,5)
>35	7 (9,8)
Tedavi Protokolü	
Agonist	30(42,9)
Antagonist	40(57,2)



Şekil 3. IVF hastalarında OHSS Dağılımı



Şekil 4. OHSS olan hastaların PKOS dağılımı

Hastaların demografik sayısal verileri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma Grubunun Demografik sayısal verileri

<u>Siklus Sayısı</u>	
1.Siklus	62
2.Siklus	7
3.Siklus	1

<u>İnfertilite Tipi</u>	
Primer	58
Sekonder	4

Çalışmaya dahil edilen hastanın çoğunluğu (%93) primer infertilite ve erkek faktörü (%67) nedeniyle tedavi almaktaydı. Hastaların 16’sı (%25.8) Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almıştı. 11 hasta hem PKOS hem erkek faktörü tanısı mevcuttu. 3 hastada tubal faktör diğer hastalar açıklanmayan infertilite nedeniyle IVF tedavisi yapılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 29 olup genç hastalardı. Hastaların BMI ortalamaları 25 olup obez ve PKOS olan hastalara öncesinde metformin başlanmadı. Hastaların başlangıç ortalama bazal FSH değeri 6.5, LH değeri 5, prolaktin değeri 13, E₂ değeri 20 idi.

Hastalara kişiye özel protokoller belirlenip 40 siklus antagonist kısa protokol, 30 siklus agonist uzun protokol tercih edildi. Hastalarda PKOS olan hastalarda genelde antagonist protokol tercih edilmesine rağmen 7 agonist uzun protokol tercih edildi. 7 agonist uzun protokol kullanılan hastalarda OHSS gelişmiş ve hafif seyretmiş. Hastaların ortalama FSH başlangıç dozu 156 iu, ortama stimülasyon süresi 10.3 gün idi. Siklus boyunca 58, hasta GNn dozu değişmezken 1 hastaya 75 iu başlanıp 150 iu 10 hastaya 225 iu başlanmış 10 hastadan 3’üne hastaya artan doz tercih edildi. 2 hastaya E₂ değeri 14000 ve 26000 olası üzerine coasting yapıldı. Ovulasyon tetikleme günü

ortalama E₂ 4249'dur. Tetikleme günü ortalama 10 mm< folikül sayısı 20, endometrium kalınlıkları ortalama 9.8 mm idi.

Çalışmaya 70 siklus dahil edildi, 10 hastaya embriyo transferi yapılamadı. Bunlardan 7 hasta; erkek faktör sperm elde edilemediği için, 3 tanesi açıklanamayan infertilite tanısı olup embriyo gelişimi gözlenmedi. 49 siklusta 37 hastaya blastokist 12 hastaya klivaj embriyo transfer edildi. 4 klivaj embriyo transfer edilen hastanın 3 tanesi erken, 1 tanesi geç abortla, 8 hastanın ise kimyasal gebelikle sonuçlandı. Blastokist yapılan 37 hastanın 9 hastasında kimyasal gebelikle oluştu. Hastanemize başvuran 3742 IVF tedavisi alan hastadan 62 hastada 70 siklus yapılmış ve OHSS gelişmiştir. 7 kişide OHSS tekrar etmiş bunlardan 1 hastada 3 siklusta da OHSS gelişmiştir.

OHSS ile başvuran hastalar genellikle ilk başvuru şikayeti bulantı kusma ve şiddetli karın ağrısı şeklinde olup yapılan TVUSG over boyutları ve klinik ve laboratuvar değerlerine göre hastalar tedavileri düzenlendi. 56 hastada erken OHSS tanısı kondu.

Hafif OHSS olan hastalarda hastaneye yatış yapıp klinik seyirlerine göre ayaktan takip edildi.

Orta OHSS olan hastalar hastane yatış sonrası günlük AÇT, kilo ve bel artışı, rutinler takip edildi kliniğine uygun medikal tedavi düzenlendi. Sıvı kısıtlaması, mobilizasyon, hematokrit >40 DMAH, albümin <2.5 ise IV albümin tedaviye eklendi. 6 hastanın embriyo dondurulma işlemi gerçekleştirildi, daha sonra OHSS gerilemesiyle transfer yapılan hastaların 3'ü gebelik gelişti. 6 hastada geç OHSS tanısı kondu bu hastalardan 1 şiddetli OHSS tanısıyla takip edildi. Hasta şiddetli karın ağrısı şikayetiyle başvurdu hastanın AÇT, günlük kilo ve bel artışı, rutinler görüldü semptomlar yakından takip edildi hastaya htc >40 olması üzerine DMAH başlandı batında serbest sıvı ++, albümin <2.5 olması üzerine albümin verildi. Yatışının 5. gününde nefes darlığı plevral effüzyon olması üzerine plevral katater takıldı. Hasta gebelik mevcut olup kliğini progresif seyretti, karın şişliği nefes darlığı olması üzerine tek seferlik 2500 cc batından assit drene edildi.

Hastaya 8 haftasına kadar luteal destek amaçlı progesteron im formu ve suppozituar verildi. 4 gün yoğun bakım şartlarında izlendi. Hasta yatışı süresince

DMAH ve albümin verildi. 24 gün yatış süresi olup hastanın gebeliği miadında canlı doğum şeklinde sonlanmıştır.

OHSS gelişen 62 hastadan, 32 hastada gebelik gelişmiş, 3 tanesi ilk trimestir abortusla sonuçlanmış, 1 tanesi 21 haftalık abortusla, 28 hastanın gebeliği devam etmiş ve 1 hastada ikiz olmak üzere hepsi canlı doğumla sonuçlanmıştır.



5. TARTIŞMA

Yaklaşık 35 yıldan beri çeşitli kontrollü over stimülasyon yöntemleri, gebe kalmak isteyen kişilerde gebelik oluşumunu sağlama adına kullanılmaktadır. Bu protokollerden en bilinenleri GnRH analogları ve/veya Gn preparatlarının kullanılmasıdır. Her ne kadar geçmiş dönemlerde konu ile ilgili tartışmalar sürmüş olsa da, artık tüm dünyada KOH protokollerinin tek bir standardının olmadığı, protokolün uygulanacağı kişilere göre değişkenlik gösterebileceği artık genel geçer kabul gören bir kural haline almıştır. (112) Ancak diğer tüm klinik uygulamalarda olduğu gibi, KOH uygulamasında da klinik faydanın en üst düzeyde olması hedeflenirken, olası komplikasyonların da minimize edilmesi gerekmektedir. Ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt olarak OHSS sendromu sıklıkla iatrojenik olup, yardımcı üreme tekniklerinin sıklıkla kullanımı OHSS gibi tedaviye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Overlerin ekzojen gonadotropinlerle uyarılması ve daha nadiren klomifen sitrat gibi diğer ajanlarla ilişkilidir. Nadiren spontan olarak da gelişebilmektedir. OHSS vakaları çoğu zaman kendini sınırlamakla beraber mortalite neden olabilecek bir komplikasyondur. OHSS’de klinik bulgular aşırı büyümüş overler ve vücudun üçüncü boşluklarında sıvı ile karakterizedir. Sendromun klinik bulguları basit bulantı kusma arında şişlik gibi olabileceği gibi mortaliteye neden olacak kadar ağır, perikardial ve akciğerde effüzyon yaygın assit gibi oldukça geniş bir yelpazededir. Patogenezi konusunda kesin bilgiler olmamasına karşın ovaryen renin-anjiyotensin sistemi (OVRAS), prostaglandinler, histaminler, IL1-IL6-IL8 gibi sitokinler, vazoendotelyal growth faktör VEGF/vasküler geçirgenlik faktörü (VPF), pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) gibi faktörlerin neden olduğu overler ve peritoneal alanda artmış kapiller permeabilitenin tabloya neden olduğu düşünülmektedir. KOH geçiren herhangi bir kadın OHSS gelişme riski altındadır. Oosit donörleri dahil OHSS, ancak bazı özelliklerkadınları daha fazla veya daha az risk altına sokabilir. Tedavi öncesi risk faktörleri: OHSS için polikistik over (PCOS), OHSS geçirme anamnezi, yüksek antimüllerian hormon düzeyi, genç yaş ve düşük vücut kitle indeksi (BMI) ,KOH sırasında ve sonrasında, yüksek serum E₂ konsantrasyonları, 20’den fazla oosit gelişimi taze embriyo transferini takiben gebelik olarak belirtilebilir. (114)

OHSS insidansının değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlar bölgelere ve yıllara göre değişmektedir. Bunun temel nedeninin yeterli kayıt tutulamamış olması ve çalışma

vaka sayısının yetersiz olması olarak düşünülebilir. Çalışma yılları dikkate alındığında; Navot ve ark yaptığı çalışmada şiddetli OHSS insidansı% 0,1 ile% 2 arasında değişmektedir ve orta düzeyde OHSS'nin% 3 ile% 7 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Schenker ve ark. Hafif form için %8.4 -%23; orta form için %0.005-%7 ve ağır form için %0.008-%10 arasında saptamışlardır. (115)

Abramav ve ark. İsrail kohortunda yaptıkları geniş hasta sayılı bir çalışmada IVF sonrası OHSS gelişme sıklığını incelemişlerdir. Ağır OHSS vakaları IVF sonrası değişmez iken, ağır OHSS insidansı binde 6'dan binde 24'a yükseldiği saptanmıştır.(116)

Madrazo ve arkadaşlarının 319 hastayı dahil ettiği çalışmada orta form insidansı %16.9 saptamışlardır. (117)

En son Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji raporu, OHSS insidansı Avrupa ülkelerinde% 0,18 ile% 1,40 arasında olduğu vurgulanmıştır.(2)

Dünya Sağlık Örgütü ise tüm stimülasyon sıklığına göre OHSS insidansı %0.2-%1 olarak hesaplamıştır.

Schimer ve arkadaşlarının 2000-2015 yılları arasında yaptığı çalışmada OHSS ile komplike hale gelen IVF döngülerinin oranı 2000'den 2006'ya %10,0'dan 14,3'e yükseldi ve 2006'dan 2015'e kadar 1000'de 5,3'e düştüğü vurgulanmıştır.(118)

Papanikolau ve ark. da yaklaşık 2500 hasta ile yaptıkları bir çalışmada OHSS hastalarının %2.1 'inin hastaneye yatması gerektiğini vurgulamıştır. (86).Sunulan çalışmamızda kliniğimizde 3749 hasta IVF tedavisi almış, toplamda 5112 siklus yapılmış olup 60 hastada, 70 siklus OHSS gelişmiştir. Toplam OHSS insidansı % 1.6 dır. Hastalar hafif, orta, şiddetli OHSS gruplarına ayrılmış ve insidansı sırası ile %1.4 (53hasta), %0.3 (13 hasta) ve % 0.10 (4 hasta) olarak saptanmıştır. 30 hasta ayaktan takip edilmiş % 50'si hospitalize edilmiştir. Hastaların yatış süresi ortalaması 5 gün olup hafif OHSS vakaları tedbir amaçlı hastanede izlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen tüm insidanslar ışığında; IVF planlanan kişilerin OHSS açısından risk taşıyıp taşımadığı önem arz etmektedir. Literatüre bakıldığında, OHSS hastalarının yaşlarının ve VKİ değerlerinin daha düşük olduğuna dair bilgiler mevcuttur. (119)Kestirim sınırları için net bir değer belirtilmemiş olsa da, düşük vücut ağırlığı ASRM tarafından 2003 yılında bir risk faktörü kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda OHSS gelişen hastaların yaş ortalaması 25 dir. Yaşı kendi içinde ≤ 25 , 26-30, 31-35 ve

>35 olarak dört grupta sınıflandırdığımızda 25 yaşın altındaki vaka sayısının daha fazla olması nedeni ile açıklayabiliriz.

En önemli risk faktörlerinden biri olan daha önceden OHSS geçirmiş olan hastalar takip eden sikluslarda tekrardan OHSS gelişmesi için adaydırlar.(123) Çalışmamızda 6 hastada (%10'unda) OHSS tekrar etmiş 1 hasta 3 siklus boyunca OHSS görülmüştür.(4 hasta dış merkezde 2.siklus denemelerinde OHSS gelişmiştir.

PKOS'lu kadınlar, büyük antral kohortu nedeniyle OHSS riski altındadır. Literatürde OHSS hastalarının içerisinde PKOS insidansı %11-20 olarak verilmiş ve bu hastaların ortalama %33 ü hafif OHSS olarak raporlanmıştır.(120,121). Çalışmamız verileri değerlendirildiğinde OHSS vakaları içerisinde PCOS'lu hasta oranı %26 (60 kişinin 16'inde) olup hastaların tamamında hafif OHSS gelişmişti. Fulghesu ve ark.nın yaptıkları çalışmada hiperinisülinemik PKOS hastalarının normoinisülinemik olanlara göre daha fazla OHSS riskine sahip olduğu görülmüştür Bu sonuçta görülmektedir ki çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PKOS ın OHSS için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(124,125)

Çalışmamızda geçmiş literatür ve klinik deneyimler ışığında PCOS hastalar riskli grup olduğu için hastaların % 63 ünde antagonist protokol tercih edilmiştir. Wanlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCOS hastalarda antagonist protokol OHSS açısından tercih edilmesi önerilmiştir.(126)

Yiqing Wuve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCOS lu olan hastalarda siklus öncesi ve sırasında metformin kullanımı OHSS insidansını azalttığı ve BMI 26> olanlarda gebelik oranlarını artırdığını belirtmiştir, birçok çalışmada da PCOS olan hastalarda OHSS insidansını azaltmak için in vitro maturasyon önerilmektedir. (127)

Bizim hastanemizde de PCOS hastalarda metformin kullanımı ve in vitro maturasyon önerilebilir.

Ovaryan stimülasyon öncesi AFS'ları da ovaryan cevap ve olası bir OHSS riski açısından önem arz etmektedir. Madrazo ve arkadaşlarının 2008-2018 yılları arasında retrospektif yaptığı çalışmada E2 ve AFS ,toplanan oosit sayısı OHSS riski açısından oldukça öngürücü olduğu ,toplanan oosit sayısı daha duyarlıdır. Kwee ve ark., 18-39 yaş arasındaki bir kadın grubu ile yaptıkları çalışmada, AFS >14 antral %82 sensitivite ile aşırı cevap veren hastaların belirleyiciliğinde en doğru değeri yansıttığını ortaya koymuşlardır. (98)

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AFS sayıları yüksektir. Hastaların ortalama AFS >6, HCG günü matur folikül sayısı 20 ,toplanan oosit sayısı 12 olarak bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların ovaryan cevap açısından artmış bir riske sahip olduklarını göstermektedir. OHSS nüks eden 6 hastanın AFS ve toplanan oosit sayısı >15 dir.

Östradiol konsantrasyonları ile OHSS gelişimi arasındaki potansiyeli ilişkiyi irdeleyen literatürde çok fazla sayıda çalışma ve bu çalışmalar arasında da tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Evangelos ve ark. Yaptıkları çalışmada hCG gününde E2'nin kestirim değerinin 2560 pg/mL olduğunu belirtmişlerdir. (118) Hendriks ve ark. İse yüksek östradiol konsantrasyonu ile aşırı over yanıtı arasında ilişki olduğunu, ancak bu ilişkide yanlış pozitifliğin yüksek ve duyarlılığın düşük olduğunu belirtmişlerdir. OHSS için östradiol kestirim değerinin hesaplanamayacağını öne süren Vloeberghs ve ark. ise yüksek östradiol konsantrasyonlarından ziyade siklus sürecinde artma trendi gösteren östradiol konsantrasyonunun OHSS için daha belirgin bir tahmin edici olduğunu vurgulamıştır. (128) Madrazo ve arkadaşlarının 2008-2018 yılları arasında 319 hastayı içeren kohort çalışmasında 3. Gün serum E2 seviyeleri OHSS açısından hassasiyet% 83,4 ve özgüllük% 60,8 şeklinde bulunmuştur.(117)

Bizim çalışmamızda OHSS gelişen kişilerin Tüm çalışma grubunda ortalama E2 Düzeyi 4241,00'dir.OHSS şiddeti hafif çalışma grubunda ortalama E2 Düzeyi 3680,35 iken OHSS şiddetli çalışma grubunda ortalama E2 Düzeyi 5955,94'tür.OHSS şiddeti şiddetli çalışma grubunda OHSS Şiddeti hafif çalışma grubuna göre E2 Düzeyi %61,8 daha yüksetir. Ancak, herhangi bir kestirim değeri belirlenmediğinden, olası bir belirleyicilik açısından net bir sonuca ulaşamamıştır. Bu da, östradiolun OHSS üzerindeki tartışmalı etkisinin daha detaylı biçimde açıklanmasını gerektirecek çalışmaların yapılması gerektiğini de bize göstermiştir.

HCG'nin ovulatuar dozları 1000 IU ve25 000 IU arasında değişmektedir. HCG dozununazaltılması OHSS gelişiminden koruyabilir. Genellikle ovülasyon tetiklenmesinde 10 000 IU hCG kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda (>10 000 IU) verildiğinde artmış OHSS insidansı, ≤5000 IU verildiğinde ise, düşük konsepsiyon oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Lainas ve arkadaşlarının 2009-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada 5000 ıu HCG kullanılarak bir 321 hastada %13 hastada ağır OHSS tanısı almıştır.(129)

Tan ve arkadaşlarının 2014-2017 yılları arasında yapılan 333 OHSS açısından riskli aşırı cevap veren hastalarda yaptığı çalışmada ovulasyon tetiklemek için GnRH a kullanımı OHSS oranları daha düşük ve gebelik oranları daha iyi olarak bildirilmiştir.(130) Bizim çalışmamızda 60 hastaya standart doz HCG ovulasyon kullanılmış. 1 hastada OHSS gelişmesi üzerine doz 2. siklus HCG dozu yarıya düşürülmüş ancak yine orta şiddette OHSS gelişmiştir. Bu nedenle rutin klinik pratikte HCG alternatif olarak OHSS riskli bireylerde kullanımı denenebilir.

YÜT kullanımına sekonder, kullanılan ajanlarla ilişkili ve ciddiyet gösteren bu komplikasyonlar nedeniyle, yeni tedavi rejimleri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Her ne kadar geçmişte daha çok GnRH agonistleri kullanılıyor olsa da, hipotalamo-hipofizer-organ aksında özellikle hipofizdeki down-regülasyonu yüksek derecede uyarması, bunun sonucu olarak daha fazla Gn maruziyetini sunmasının OHSS için yüksek riski olduğu nedeniyle, GnRH antagonistlerinin kullanımı, OHSS gelişimini engelleme adına giderek artan bir sıklıkta kullanılmaktadır.(122)

Literatür incelendiğinde de yukarıda teorik olarak sunulan bilginin doğrulandığı görülmektedir. Al-Inany ve ark. yapmış oldukları bir metaanalizde de agonist kullanımı sonucunda OHSS gelişme insidansının antagonist kullanımına göre belirgin olarak yüksek olduğu (0.42-0.89) ve coasting uygulamalarının agonist kullanımında daha belirgin olarak yapıldığı gösterilmiştir (107). Yine başka bir metaanalizde de OHSS nedeniyle tedavi alan kişilerde agonist kullanımlarının daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ludwig ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise yine agonist grup kullanılan kişilerde OHSS riskinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda OHSS açısından riskli hastalarda antagonist protokol tercih edilmesine rağmen yine 6 hastada tekrar etmiştir. OHSS açısından riskli kabul edilen bireylerde antagonist tedavi tercih edildiği için antagonist protokolde % 10 şiddetli OHSS gelişebilir şeklinde çıkmıştır.

Çalışmamızda, total gonadotropin dozu ve verilme süresi OHSS hastalarında şiddeti hakkında katkısı gözlenmemiştir.

Birçok çalışmada, OHSS gelişimi ile gebelik arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir. OHSS gelişme riski çoğul gebeliklerde daha fazla saptanmıştır. Gebelik erken OHSS'nin şiddetlenmesine ya da geç OHSS gelişimine neden olabilir.(1,2,85) Çalışmamızda 4 hastada geç OHSS gelişmiş olup OHSS şiddetli orta ve şiddetli şeklinde seyretmiştir.

Tekrar eden 7 hastada OHSS şiddeti gebelik olmaması durumunda hafif iken gebelik olması durumunda orta şiddet olarak devam etmiştir.

Coasting işlemi, siklus sürecinde östradiol konsantrasyonlarında belirgin artış görülen kişilerde olası OHSS gelişme riskinin azaltılmasıdır. Coasting uygulamaları ile ilgili de literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur.(1,2,80)

Çalışmamızda östradiol değeri 7000 pg/mL ve üstü olan 2 hastaya 2 gün coasting uygulanmıştır. Bu hastaların ikisinde de OHSS gelişmezken, bir hastada gebelik canlı doğum ile sonuçlanmış olup, 1 hastada gebelik görülmemiştir. Bulut'un çalışmasında da 1 hastada coasting yapılmış olup, bu kişide de OHSS görülmemiştir.



6. SONUÇ

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu(OHSS) insidansı literatürle uyumlu olup, önlemenin anahtarları; bireysel hasta için potansiyel riski tanımlamak ve ortaya çıkmasını önlemek için uygun stratejileri planlamaktır. Bu hastaların tedavisi sırasında foliküler gelişimi, ultrasonografi ve E₂ takibi ile yakından izlenmelidir. PKOS varlığı ve HCG günü matur folikül sayısı >20 olması, OHSS şiddeti için bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı. Riskli olguların tedavisi bireyselleştirilmelidir.

IVF tedavisinde başlarken:

1. Risk faktörleri, OHSS'nin önceki bir bölümünü veya gonadotropinlere verilen aşırı over cevabını ve polikistik over sendromunu (PCOS) varlığı bakılmalıdır
2. Tedavi amacına ulaşmak için gerekli minimum gonadotropin tedavisinin minimum dozunu ve süresini kullanarak bireyselleştirilmiş stimülasyon rejimlerinin kullanılmasını önerilmelidir.
3. IVF için eksojen gonadotropinlerle kontrollü ovaryan stimülasyonu için, endojen lüteinizan hormon (LH) pik önlemek için OHSS açısından yüksek risk altındaki kadınlar için, GnRH agonistlerinden ziyade GnRH antagonistlerinin kullanılmasını önerilmelidir.
4. IVF uygulanan PKOS'lu kadınlar için metformin ön tedavisi önerilebilir..
5. Gonadotropin tedavisi sırasında, tedavi modifikasyonu gerektiren artan OHSS riskinin göstergeleri şunları içerir:
 - Serum estradiol (E₂) konsantrasyonu yüksek olması
 - Birçok orta boy folikül gelişimi (10 mm çapında> 20 folikül).
6. OHSS riskini azaltmak için yüksek riskli siklularda tedavi modifikasyon seçenekleri değerlendirilmelidir:
 - Serum E₂ 3500 pg/mL'nin (12.850 pmol/L) altına düşene kadar gonadotropin verilmesini durdurma 'coasting' düşünülmelidir
 - Son oosit olgunlaşması (GnRH agonisti) için standart dozlu insan koryonik gonadotropinine (hCG) bir alternatif rLHs kullanmak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Polat M, Bozdog G, Yarali H. Best Protocol for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproductive Technologies: Fact or Opinion? *Semin Reprod Med* 2014;32:262–71
2. Blumenfeld, Z. (2018). The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Ovarian Cycle*, 423–451. doi:10.1016/bs.vh.2018.01.018
3. Fertility problems: Assessment and treatment clinical guideline 20 february 2013
4. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion practice committee of the American society 2015
5. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion practice committee of the American society 2015
6. The Normal variabilities of the menstrual cycle fertil steril, 2009; 91 522-527
7. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:7.
8. www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility
9. Fertility awareness –based methods another option for family planning 2009 8.
10. Reliability of ovulation tests in infertile women 2001
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine .Optimal evaluation of the infertile female 2006
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9
11. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86:807..
12. Clinical implications of reserve testing 2009; 64:120-128
13. Predictive value and clinical impact of basal follicle –stimulation hormone in subfertile ,ovulatory women 2007; 92:2163-2168
14. Fertility problems: assessment and Treatment Clinical guideline 20 February 2013
15. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64:1136
16. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age 2003; 18:700-706
17. Impact of repeated antral follicle counts on predictions of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilizations 2004; 81:35
18. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20:370.

19. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.
20. Toner JP ,Seifer DB Why we may abandon basal follicle –stimulations hormone testing : a sea change in determining ovarian reserve using antimullarian hormone 2013;99:1825-30
21. A systematic review of test predicting ovarian reserve and IVF outcome 2006;12:685-718
22. Day 5-inhibin b serum concentrations and antral follicle count as predictors of ovarian response and live birth in assisted reproductions cycles stimulated with gonadotropin after pituitary suppression 2010;94:2590-2595
23. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73:406.
24. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997; 12:1372.
25. Congenital uterine anomalies: Clinical manifestations and diagnosis Dec 05, 2019.
26. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433.
27. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357.
28. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91:1215.
29. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20:1632.
30. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:555.
31. Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:44.
32. Pabuçcu R, Atay V, Orhon E, et al. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril* 1997; 68:1141.
33. Yu D, Li TC, Xia E, et al. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89:715.
34. Intrauterine adhesions: Clinical manifestation and diagnosis: UpToDate; 2020 (Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-adhesions-clinical-manifestation-and-diagnosis>)
35. Treatments for female infertility: UpToDate; 2020 (Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatments-for-female-infertility>)
36. Reproductive surgery for female infertility <https://www.uptodate.com/contents/reproductive-surgery-for-female-infertility>
37. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12:1393.

38. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, et al. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2007; 87:367.
39. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492.
40. Causes of male infertility: UptoDate; 2020 (Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-male-infertility>)
41. Semen quality and age specific change a study between two decades on 3729 male partners of couples with normal sperm count and attending an andrology laboratory for infertility *fertil steril* 2010
42. Hormonal regulation of male germ cell development *endocrinol* 2010; 205:117-131
43. Slama R, et al. how would a decline in sperm concentration over time influence the probability of pregnancy *Epidemiology* 2004;15:458-465
44. Sakkas D, Alvarez JG sperm DNA fragmentation : mechanism of origin impact on reproductive outcome ve analysis 2009 Jun;83(6):1730-6
45. Levitas E, et al. relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality analysis of 9 489 semen samples 2005 Jun;83(6):1680-6
46. Sauer R, et al. prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure
46. Paulson R. In Vitro Fertilization: UptoDate; 2018 (Available from: <https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization>. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
47. Ledger WL, Anumba D, Marlow N, Thomas CM, Wilson EC, Cost of Multiple Births Study G. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG*. 2006;113(1):21-5.
48. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1410-6.
49. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2009;360(3):236-43.
50. Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Summary Report 2012 (Available from: www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultiYear.aspx?ClinicPKID=0).
51. National Summary Report (cited 2019 2.2). Available from: http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART_2010_National_Summary_Report.pdf.
52. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;47(2):99-108.
53. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991;55(4):784-91.
54. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1091-100.

55. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64(5):991-4.
56. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2005;20(1):163-9.
57. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1012-8 e1.
58. Mol BW, Verhagen TE, Hendriks DJ, Collins JA, Coomarasamy A, Opmeer BC, et al. Value of ovarian reserve testing before IVF: a clinical decision analysis. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1816-23.
59. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002125.
60. Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, Arguello B, Diaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2010;93(1):89-95.
61. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update*. 2005;11(1):43-57.
62. UpToDate. In vitro fertilization. Available at: https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization?source=search_result&search=co
63. Kalampokas T, Pandian Z, Keay SD, Bhattacharya S. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004752.
64. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691Di Carlo C, Savoia F, Ferrara C, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Case report: a most peculiar family with spontaneous, recurrent ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):649-51.95.
65. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, et al. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2014; 102:399.
66. Kolb BA, Najmabadi S, Paulson RJ. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67:625.
67. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril* 2008; 89:20.
68. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64(2):347-54.
69. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Folliclestimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;73(2):338-43.

70. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarianstimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod*
71. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD002808.
72. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 80:1086.
73. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001;358(9295):1793-803
74. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;31;(10):CD008046
75. Rizk B, Smits J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod.* 1992;7(3):320-7.
76. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet.* 1965;2(7424):1213-5.
77. Combinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;23;4:CD003719
78. GnRH triggering may improve euploidy and live birth rate in hyper-responders: a retrospective cohort study
79. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;31;(10):CD008046.
80. Çigdem Abide yayla, enis ozkaya high estrogen exposure may not be detrimental on endometrial receptivity in women with pcos
81. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 1990;53(5):870-4.
82. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril.* 2011;96(2):344-8..
83. Rombauts L, Kremer JA. Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pre-treatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20;(1):CD006109.
84. Roberts WG, Palade GE. Neovascutature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res.* 1997;57(4):765-72.
85. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 1993;8(5):653-9.

86. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al., Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2006;85:112-20
87. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update*. 2003;9(3):275-89.
88. Soares SR, Gomez R, Simon C, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):321-33.
89. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med*. 2003;349(8):760-6.
90. Abir R, Fisch B. Invited commentary: a single nucleotide polymorphism in BMP15 is associated with high response to controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(1):77-80.
91. Elstein M. Symposium: Tubal disease and fertility, Epilogue. *RBM online* 2008;16:167-9.
92. Guvenal F, Guvenal T, Timuroglu Y, Timuroglu T, Cetin M. Spontaneous ovarian hyperstimulation-like reaction caused by primary hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1):124-5.
93. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod*. 1993;8(9):1361-6.
94. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod*. 1991;6(10):1395-9.
95. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(7):611-6.
96. Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71(2):287-93.
97. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007;22(3):766-71.
98. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1714-22.
99. Enskog A, Henriksson M, Unander M, et al., Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71:808-14
100. Soave I, Marci R. Ovarian stimulation in patients in risk of OHSS. *Minerva Ginecol*. 2014;66(2):165-78.
101. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod*. 1998;13(8):2088-91.

102. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized treatment syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1392-8
103. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3128-31.
104. Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril*. 1990;53(1):76-80.
105. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S
106. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD001750
107. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e106854
108. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis
109. High estrogen exposure may not be detrimental on endometrial receptivity in women with PCOS
110. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014;102(2):399
111. Alvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gomez R, Fernandez-Sanchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2931-7.
112. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>
113. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevski P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12
114. Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Human Reprod*
115. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod*. 1993;8(9):1361-6.
116. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril*. 1999;71(4):645-51.
117. Ivan Madrazo¹, Monserrat Fabiola Velez¹. Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization using estradiol levels, collected ova, and number of follicles. <
118. Schirmer DA 3rd, et al Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes

119. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod.* 1993;8(9):1361-6
120. Brinsden PR, Wada I, Tan SI, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:767–772.
121. Abd El Aal DEM, Mohamed SA, Amine AF, Meki ARMA. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-I in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:219-24
122. Wanlin Zhang 1, Duo Xie et al Cumulative Live Birth Rates After the First ART Cycle Using Flexible GnRH Antagonist Protocol vs. Standard Long GnRH Agonist Protocol: A Retrospective Cohort Study in Women of Different Ages and Various Ovarian Reserve 2020 May 8;11:287.
123. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 2003;9(1):77-96.
124. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment
125. Anna Maria Fulghesu , Roberta Manca Insulin resistance and hyperandrogenism have no substantive association with birth weight in adolescents with polycystic ovary syndrome
126. Son WY, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Immature Oocyte for Fertility Preservation
127. Yiqing Wu, MD; Mixue Tu, MD et al. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization A Systematic Review and Meta-analysis January 31, 2020.
128. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, et al., Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:691709
129. Lainas GT, Lainas TG A decision-making algorithm for performing or cancelling embryo transfer in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome after triggering final oocyte maturation with hCG. 2020 Jun 6
130. Tan J, Jing C GnRH triggering may improve euploidy and live birth rate in hyper-responders: a retrospective cohort study. 2020 Jun 13
131. Ludwig m, Felberbaum RE, Devroey P, et al., Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch gynecol Obstet* 2000;264:29-32ya